

Kraków 2006

Szpiczak mnogi – poradnik dla lekarzy:
historia badań nad chorobą,
epidemiologia, patofizjologia, objawy kliniczne
oraz najnowsze sposoby terapii

*OPRACOWANIE : DR N. MED. ARTUR JURCZYSZYN
NA PODSTAWIE „CONCISE REVIEW OF THE DISEASE AND TREATMENT OPTIONS”
POD REDAKCJĄ PROF. BGM DURIE*

WWW.JURCZYSZYN.ZDROWEMIASTO.PL

WWW.MYELOMA.ORG



Wstęp

Szpiczak mnogi (inne nazwy to: szpiczak plazmocytowy, multiple myeloma, myeloma multiplex, MM) jest złośliwym, niestety nadal nieuleczalnym nowotworem hematologicznym, charakteryzującym się patologicznym rozrostem komórek plazmatycznych w szpiku kostnym. Patologiczne plazmocyty (Rycina 1), inaczej zwane komórkami szpiczakowymi, gromadzą się w szpiku kostnym (lub bardzo rzadko poza nim) i tylko w białacze plazmocytarnej przechodzą do krwi obwodowej. Istotne cechy szpiczaka mnogiego wynikają z postępującego gromadzenia się patologicznych komórek na terenie szpiku kostnego powodując:

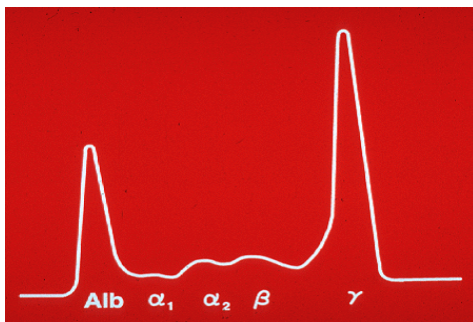
- zakłócenie prawidłowej jego funkcji, najczęściej manifestujące się niedokrwistością; może wystąpić również zmniejszenie liczby krwinek białych i płytek krwi.
- uszkodzenie otaczającej kości (osteoliza).
- uwalnianie białka monoklonalnego (białko M) do krwi krążącej powodując „zespół nadlepkoci”.
- supresję prawidłowej czynności immunologicznej, która jest odzwierciedlana przez zmniejszone stężenia prawidłowych immunoglobulin i zwiększoną podatność na zakażenie.

Komórki szpiczaka mnogiego mogą wzrastać również w postaci umiejscowionych guzów jako plazmocytoma, które bywają pojedyncze lub mnogie i ograniczone na terenie szpiku kostnego oraz kości (szpikowe) bądź rozwijają się poza kośćmi w tkankach miękkich (plazmocytoma pozaszpikowe). W przypadku istnienia licznych guzów wewnątrz lub na zewnątrz kości, chorobę tę określa się także jako szpiczak mnogi.



Rycina 1. Rozmaz szpiku kostnego pacjenta chorego na szpiczaka mnogiego, w obrazie czerwoną strzałką wskazany patologiczny plazmocyty.

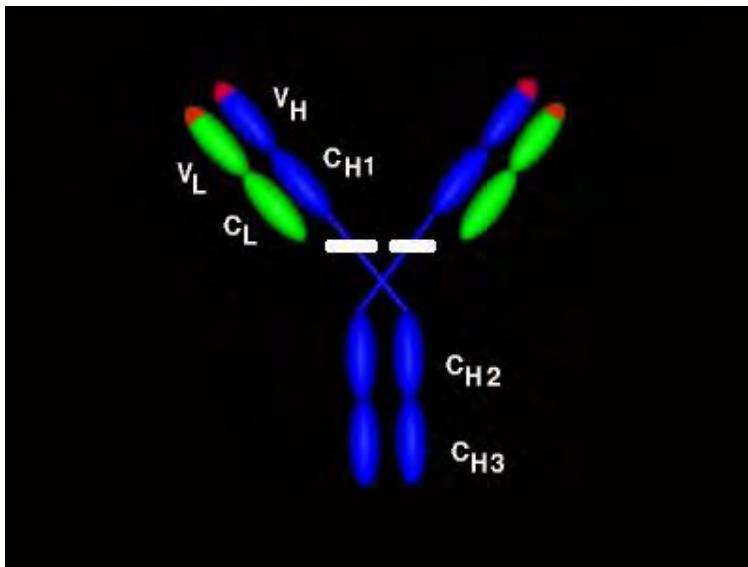
Charakterystyczną właściwością komórek szpiczakowych jest wytwarzanie i uwalnianie białka monoklonalnego do krwi i/lub moczu. Białko monoklonalne nazywane jest również białkiem M, białkiem szpiczaka, paraproteina lub białkiem „piku”, ma ono typowy obraz w badaniu elektroforezy białek (Rycina 2).



Rycina 2: „Pik” monoklonalny - typowy dla MM obraz elektroforezy białek

Białko monoklonalne jest immunoglobuliną lub składnikiem/fragmentem immunoglobuliny. Rycina 3 obrazuje budowę prawidłowej cząsteczki immunoglobuliny. W komórkach szpiczakowych nastąpiła jedna lub więcej mutacji genów odpowiedzialnych za wytwarzanie immunoglobulin. W związku z tym sekwencja aminokwasowa i struktura cząsteczki białka są nieprawidłowe. Typowo następuje utrata prawidłowej funkcji immunoglobuliny, jako przeciwciała i nieprawidłowa struktura cząsteczki. Ta zmieniona budowa i czynność mają kilka konsekwencji:

- Wzmoczona produkcja białka M z powodu rozregulowania jej wytwarzania.
- Nieprawidłowe cząsteczki monoklonalne mogą przylegać wzajemnie do siebie i/lub innych tkanek takich jak komórki krwi, ściany naczyń krwionośnych i innych składników morfotycznych krwi. Zmniejsza to przepływ krążącej krwi, co powoduje zespół nadlepkoci.



Rycina 3: Budowa cząsteczki immunoglobuliny – struktura cząsteczki ludzkiej IgG, ukazująca dwa identyczne łańcuchy lekkie (L) i dwa identyczne łańcuchy ciężkie (H).

- W przybliżeniu przez około 30 % czasu, wytwarzanych jest więcej łańcuchów lekkich niż to jest potrzebne w celu połączenia z łańcuchami ciężkimi, aby utworzyć kompletną cząsteczkę immunoglobuliny. Ten nadmiar łańcuchów lekkich stanowi białko Bence'a-Jonesa (o masie cząsteczkowej 22 000 daltonów). Wolne białka Bence'a-Jonesa są wystarczająco małe by swobodnie przenikać przez kłębuszki nerkowe do moczu, co prowadzi do zwiększonego dobowego poziomu białka w moczu.
- Wolne białka Bence'a-Jonesa mogą także przylegać wzajemnie do siebie i/lub innej tkanki (podobnie jak kompletne immunoglobuliny). W tym przypadku rezultatem końcowym jest:
 1. **Amyloidoza** – jednostka chorobowa, w której łańcuchy lekkie białka Bence'a-Jonesa łączą się krzyżowo tworząc wysoce symetryczną strukturę β -płytki i następuje ich odkładanie w różnych narządach organizmu człowieka (nerki, serce, nerwy); albo
 2. **Choroba łańcuchów lekkich** – łańcuchy lekkie odkładane są w sposób bardziej przypadkowy, jednak przede wszystkim w małych naczyniach krwionośnych nerek i oczu.
- Nieprawidłowe białka monoklonalne mają również szeroki zakres innych właściwości, w tym:
 - Wiązanie do prawidłowych czynników krzepnięcia krwi, co skutkuje zwiększoną skłonnością do krwawień lub nasilonego krzepnięcia bądź zapalenia żył.
 - Wiązanie do krążących hormonów lub substancji chemicznych, co okresowo skutkuje różnorodną dysfunkcją endokrynną i metaboliczną.

Historia badań nad chorobą

Dr Henry Bence-Jones jako pierwszy odkrył „dziwne białko” (obecnie nazwane jego nazwiskiem) w moczu pacjenta chorego na coś co dowiedziono, że jest szpiczakiem mnogim. Tym, co zwróciło uwagę dr Bence’a-Jonesa, był osad moczu, który ulegał rozpuszczeniu podczas gotowania, ale strącał się ponownie w trakcie schładzania. Poniżej przedstawiono krótki opis na temat postępu badań naukowych oraz leczenia szpiczaka mnogiego i chorób pokrewnych.

- 1844- 1850 Pierwsze opisy przypadków szpiczaka określanego jako „miętkość i kruchość kości” (miękkie i łamliwe kości). Dr William Macintyre, specjalista z Harley Street w Londynie, zdiagnozował pierwszego chorego, którym był Thomas Alexander McBean. Odkryty przez niego w moczu niezwykle problem zbadał w pełni Dr Henry Bence-Jones, który opublikował swoje wyniki w 1848 roku. W 1846 roku, John Dalrymple, chirurg, zauważył, iż chore kości zawierają komórki, które jak następnie wykazano były komórkami plazmatycznymi. W roku 1850 dr Macintyre opublikował pełne szczegóły przypadku szpiczaka mnogiego opracowanego, przez Bence’a-Jonesa. Ponadto odnotowano, że w roku 1844 dr Samuel Solly opublikował przypadek szpiczaka (Sarah Newbury), lecz bez szczegółów dotyczących zmian w moczu.
- 1873 Rustizky wprowadził pojęcie „szpiczak mnogi” w celu nazwania obecności w kościach licznych zmian z komórek plazmatycznych.
- 1889 Otto Kahler opublikował szczegółowy opis kliniczny szpiczaka mnogiego, nazywanego później „chorobą Kahlera”.
- 1890 Raymon y Cayal dostarczył pierwszego dokładnego mikroskopowego opisu komórek plazmatycznych.
- 1900 Wright odkrył, iż komórki szpiczaka mnogiego to komórki plazmatyczne.
- 1903 Weber zauważył, że choroba szpiczakowa kości (osteoliza) można uwidocznic na zdjęciu rentgenowskim.
- 1909 Weber zasugerował, że komórki plazmatyczne obecne w szpiku kostnym w istocie powodują zniszczenie kości.
- lata 1930-te Rutynowe rozpoznawanie szpiczaka mnogiego stanowiło trudność do lat trzydziestych, kiedy to po raz pierwszy na szeroką skalę zastosowano biopsję aspiracyjną szpiku kostnego. Rozwój ultrawiwowania i elektroforezy białek surowicy/osocza poprawił zarówno badania przesiewowe, jak i rozpoznawanie choroby.
- 1953 Wprowadzenie immunoelektroforezy pozwoliło na dokładne rozpoznawanie monoklonalnych białek szpiczakowych. Wprowadzono immunofiksację jako metodę najbardziej czułą.
- 1956 Korngold i Lipari zauważyli, że białka Bence’a-Jonesa (BJ) są pokrewne prawidłowym gammaglobulinom surowicy, jak również nieprawidłowym

białkom surowicy. Na ich cześć białka Bence'a-Jonesa nazwano Kappa(κ) i Lambda (λ).

- 1958 Odkrycie sarkolizyny w Związku Socjalistycznych Republik Radzieckich; to z niej wywodzi się lek melfalan (Alkeran). Po raz pierwszy możliwe stało się prawdziwe leczenie MM.
- 1961 Waldenström podkreślił znaczenie rozróżnienia pomiędzy gammopatiami monoklonalnymi i poliklonalnymi. Wiązał monoklonalne białka IgM z makroglobulinemią, w odróżnieniu od szpiczaka mnogiego.
- 1962 Pierwsze doniesienie o pomyślnym leczeniu szpiczaka melfalanem (Alkeranem) – dr Daniel Bergsagel.
- 1964 Pierwsze doniesienie o pomyślnym leczeniu szpiczaka cyklofosfamidem (Cytosanem) – Korst. Wyniki terapii cyklofosfamidem okazały się być podobne do wyników leczenia melfalanem.
- 1969 Alexanian połączył leczenie melfalanem z prednizonem (MP). Wykazano, że daje to lepsze rezultaty niż sam melfalan.
- 1975 Wprowadzono system oceny stopnia zaawansowania wg Duriego/Salmona. Pacjenci sklasyfikowani w celu oceny korzyści z chemioterapii w różnych stadiach zaawansowania choroby (I, II, III, A lub B).
- 1976-1992 Próby różnych połączeń chemioterapeutyków, w tym schemat M2 (VMBCP), VMCP-VBAP i ABCM z pewnymi oznakami wyższości nad schematem MP. Jednak w roku 1992 w meta-analizie porównawczej (Gregory) wykazano porównywalne i równoważne wyniki badań dla wszystkich schematów.
- 1979-1980 Po raz pierwszy wprowadzono indeks podziałowy (analiza frakcji wzrostowej), jako badanie w szpiczaku mnogim i chorobach pokrewnych. Zidentyfikowano fazę remisji trwałej lub stabilnej choroby. Jest to okres, kiedy frakcja wzrostowa (LI %) resztkowych komórek plazmatycznych szpiku kostnego wynosi zero %.
- 1982 Fefer i Osserman przeprowadzili transplantacje pomiędzy bliźniakami jako terapię szpiczaka mnogiego.
- 1983 Pierwsze zastosowanie β 2-mikroglobuliny w surowicy, jako testu rokowniczego (Bataille, Child i Durie).
- 1984 Barlogie i Alexanian wprowadzają chemioterapię wg. schematu VAD.
- 1984-1986 Pierwsze doniesienia różnych badaczy o przeszczepach allogenicznych w szpiczaku mnogim.
- 1986-1996 Duża liczba badań oceniających wysokodozowane leczenie ze wsparciem autologicznych komórek szpiku kostnego lub komórek macierzystych z krwi

- obwodowej. Wprowadzono zarówno procedury pojedynczego (McElwain) oraz podwójnego (Barlogie) przeszczepu autologicznego.
- 1996 Pierwsze randomizowane badanie wskazujące możliwe korzyści terapii wysokodozowanej ze wsparciem autoprzeszczepem szpiku kostnego *versus* standardowa chemioterapia (Attal).
- Ponadto badanie randomizowane: Aredia *versus* placebo wskazuje znaczącą redukcję problemów kostnych w ramieniu z bisfosfonianem.
- 1997 Dowody na to, że wirusy mogą być zaangażowane w wywoływanie szpiczaka mnogiego. Choroba jest częstsza u pacjentów z HIV i wirusem zapalenia wątroby typu C. Odkryto wirusa herpes (HHV-8) w komórkach dendrytycznych szpiku kostnego. Wykryto we krwi RNA specyficzne dla wywołującego raka małpiego wirusa SV40.
- 1998 Kontynuacja badań nad rolą wysokodozowanej chemioterapii połączonej z przeszczepem autologicznym lub allogenicznym komórek macierzystych. Wielkość korzyści oraz populacja pacjentów, którzy prawdopodobnie odnieśliby pozytywny skutek pozostaje niepewna. Wykazano, iż przeszczep wykonany, jako część leczenia wstępnego (indukcji) daje podobne wyniki jak przeszczep wykonany przy pierwszym nawrocie choroby.
- Wykazano, że delecje w obrębie chromosomu 13 są niekorzystnym czynnikiem rokowniczym.
- Nowe badania ponownie potwierdzają skuteczność prednizonu, jako skutecznej terapii podtrzymującej z wydłużeniem remisji. Wykazano, że interferon alfa daje pewne korzyści w wydłużaniu remisji.
- 1999 Wykazano, że talidomid stanowi skuteczną terapię przeciwszpiczakową u pacjentów z chorobą nawracającą/oporną na leczenie.
- Wprowadzono „mini-alloprzeszczep”, jako mniej toksyczną metodę celem osiągnięcia efektu „przeszczep przeciw szpiczakowi”.
- Badacze we Francji przeprowadzili badanie randomizowane, które wykazało brak znaczących korzyści podwójnego przeszczepu autologicznego *versus* przeszczepu pojedynczego.
- Obserwacje długoterminowe wykazały przydatność terapii Aredią kontynuowanej przez 2 lata.
- 2000 Po raz pierwszy istnieje kilka obiecujących nowych sposobów podejścia do leczenia szpiczaka mnogiego. Nowe badania kliniczne obejmują analogi talidomidu (RevlimidTM i ActimidTM), długodziałające analogi adriamycyny (Doxil), trójtlenek arsenu (Trisenox), leki hamujące angiogenezę (np. inhibitor kinazy tyrozynowej dla VEGF), leki blokujące adhezję komórek, betatynę i inhibitory proteasomów (VELCADETM).

- 2001 Zaproponowano nowy system klasyfikacji szpiczaka i chorób pokrewnych (*Tabela 1*).
Zaproponowano nowe czynniki rokownicze lub systemy oceny stopnia zaawansowania choroby:
- SWOG (Southwest Oncology Group) stosuje podział na 4 grupy oparte na β 2-mikroglobulinie i albuminie w surowicy,
 - IFM (French Study Group) stosuje podział na 3 grupy oparte na β 2-mikroglobulinie w surowicy i obecności/braku nieprawidłowości chromosomu 13 w badaniu metodą FISH.

TABELA 1 Definicje szpiczaka mnogiego i pokrewnych gammapati monoklonalnych

NAZWA STANDARDOWA	PROPONOWANA NOWA NAZWA	DEFINICJA
MGUS (Gammapatia monoklonalna o nieznanym znaczeniu)	MGUS lub MG (gammapatia monoklonalna, bez zmian)	<ul style="list-style-type: none"> • obecne białko monoklonalne • brak innego stanu chorobowego
SZPICZAK TLĄCY SIĘ lub ŁAGODNY	SZPICZAK BEZOBJAWOWY	MGUS, ale obecne dowody na wzrastające stężenie białka M i/lub wczesną bezobjawową chorobę kości
SZPICZAK MNOGI	CHOROBA OBJAWOWA	<ul style="list-style-type: none"> • obecne białko monoklonalne i • jedna lub więcej cech dysfunkcji narządowych*
<p>*Dysfunkcja narządowa klasyfikowana jako „CRAB”</p> <p>C – podniesione stężenie wapnia (> 10 mg/dL) R – dysfunkcja nerek (kreatynina > 2 mg/dL) A – niedokrwistość (hemoglobina < 10 gm/dL) B – choroba kości (oseoliza lub osteoporoza)</p>		

- 2002 Dowody na skuteczność nowych leków w badaniach klinicznych, w tym VELCADETM (Faza III, Millenium) i RevlimidTM (Faza III, Celgene).

Talidomid w połączeniu z deksametazonem jako terapia pierwszego rzutu w szpiczaku z odsetkiem odpowiedzi sięgającym około 70 %.

Badacze z Wielkiej Brytanii (MRC) relacjonują podczas corocznego spotkania American Society of Hematology wyniki przeprowadzonych autoprzeszczepów. Odnotowano ogólną korzyść, zwłaszcza u pacjentów z wysokim stężeniem β 2-mikroglobuliny w surowicy (> 7,5 mg/dl).

- 2003 Velcade (bortezomib, PS-341) nowoczesny inhibitor proteasomów został zaaprobowany przez amerykański Urząd ds. Rejestracji Leków (FDA) do leczenia chorych z nawrotem choroby, jako trzecia linia terapii.
- Badacze z Wielkiej Brytanii (MRC) opublikowali kolejne dane z randomizowanego badania wykazujące wyższość autotransplantacji nad standardową chemioterapią
- Francuskie badania (grupa IFM) wykazały wyższość podwójnego (tandemowego) przeszczepu nad pojedynczym, jeśli chodzi o długość remisji.
- Grupa z Little Rock (Barlogie/Shaugnessy) wykazała, iż osteoliza kości związana jest z produkcją specyficznego białka nazwanego DKK-1.
- 2004 Randomizowane badanie (ECOG) porównujące talidomid plus dexametazon *versus* dexametazon „solo” u chorych z *de novo* rozpoznaniem wykazała wyższość kombinacji talidomid + dexametazon (59% odpowiedzi) *versus* dexametazon (41% odpowiedzi).
- Randomizowane wielośrodkowe badania porównujące leczenie Velcade z dexametazonem pokazało wyższość Velcade nad dexametazonem.
- Wstępne wyniki badań u chorych z *de novo* chorobą z wykorzystaniem Velcade pokazały doskonałe rezultaty: 85% odpowiedzi dla schematu Velcade/dexametazone i 94% odpowiedzi dla schematu Velcade/adriamicyna/dexametazone oraz możliwość pobrania komórek macierzystych do autologicznego przeszczepienia po tym leczeniu. Jednak wymagana jest dalsza obserwacja powyższych wyników terapii.
- Nowy międzynarodowy system stopnia zaawansowania choroby został wprowadzony (International Staging System- ISS), po raz pierwszy doniesienie w 2003 roku podczas Warsztatów Naukowych w Salamance.
- 2005 Trzecia faza badań klinicznych z użyciem Revlimidu (lenalidomide) plus dexametazone wykazał znaczące korzyści nad samym dexametazonem u chorych z nawrotowym szpiczakiem mnogim. Najprawdopodobniej FDA zaaprobuje Revlimid w 2006 roku do leczenia chorych.
- Wiele nowych, obiecujących substancji (jeszcze nie leków) w trakcie badań klinicznych fazy I i II (np. inhibitory HSP-90)
- Dodanie talidomidu do standardowej chemioterapii melfalan/prednizone (MP) znacząco podnosi efekty działania przeciw-nowotworowego.

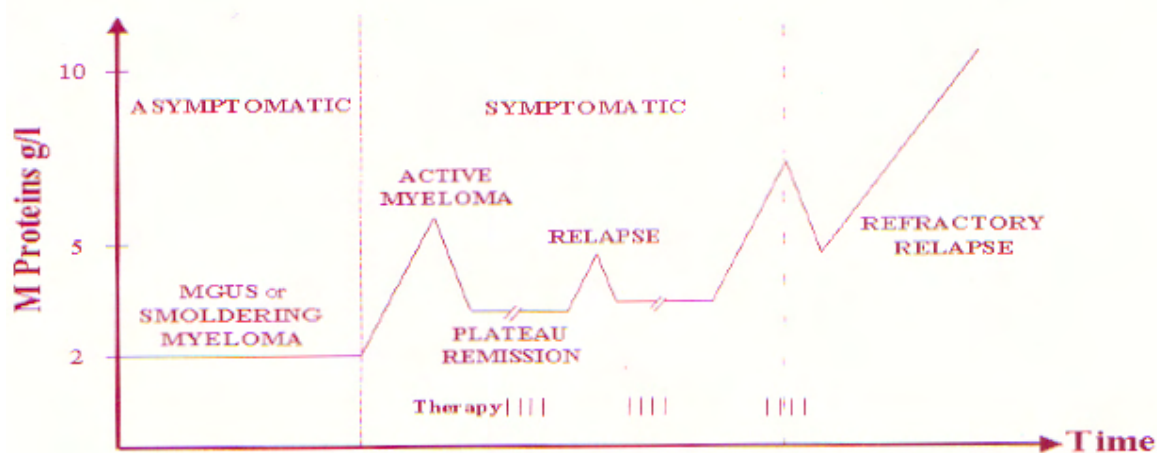
Epidemiologia

Aktualnie zachorowalność na szpiczaka mnogiego w Stanach Zjednoczonych wynosi 3-4/100 000 mieszkańców, co stanowi około 1 % wszystkich typów nowotworów. W Polsce wciąż nie są niestety prowadzone tak szczegółowe statystyki. Każdego roku w USA występuje w przybliżeniu 15.000 nowych przypadków MM. Choroba jest bardziej powszechna u afro-amerykanów niż u osobników rasy kaukaskiej (np. w Hrabstwie Los Angeles: ludność afro-amerykańska stanowi 9,8/100.000 *versus* osobnicy rasy kaukaskiej 4,3/100.000). Zapadalność na MM różni się w zależności od kraju – od niskiej, poniżej 1/100.000 w Chinach, do blisko 4/100.000 w większości uprzemysłowionych krajów zachodnich. Stosunek mężczyźni/kobiety wynosi 3:2. Zachorowalność wzrasta z wiekiem. Udoskonalane wciąż techniki diagnostyczne i bardziej zaawansowany przeciętny wiek populacji ogólnej mogą po części wyjaśniać rosnącą zapadalność w ciągu ostatnich kilku dekad.

Patofizjologia

Niekontrolowany rozrost komórek szpiczakowych niesie wiele konsekwencji, w tym przede wszystkim destrukcję kości, niewydolność szpiku kostnego, zwiększoną objętość i lepkość osocza, supresję wytwarzania prawidłowych immunoglobulin oraz niewydolność nerek. Pomimo to, choroba może pozostawać bezobjawową przez wiele lat, jak to się dzieje w gammopatii monoklonalnej o nieznanym znaczeniu (MGUS). Najczęściej prezentowaną dolegliwością u pacjentów z MM są bardzo uporczywe bóle kostne.

Stężenie białko M w surowicy krwi i/lub moczu jest podniesione i typowo narastające w momencie rozpoznania. Leczenie poprawia sytuację kliniczną u około 75 % chorych. Warto podkreślić, iż mogą wystąpić liczne okresy remisji i nawrotów; ogólny przebieg choroby obrazuje *Rycina 4*. Patofizjologię szpiczaka mnogiego podsumowano w *Tabeli 2*.



Rycina 4: Fazy choroby

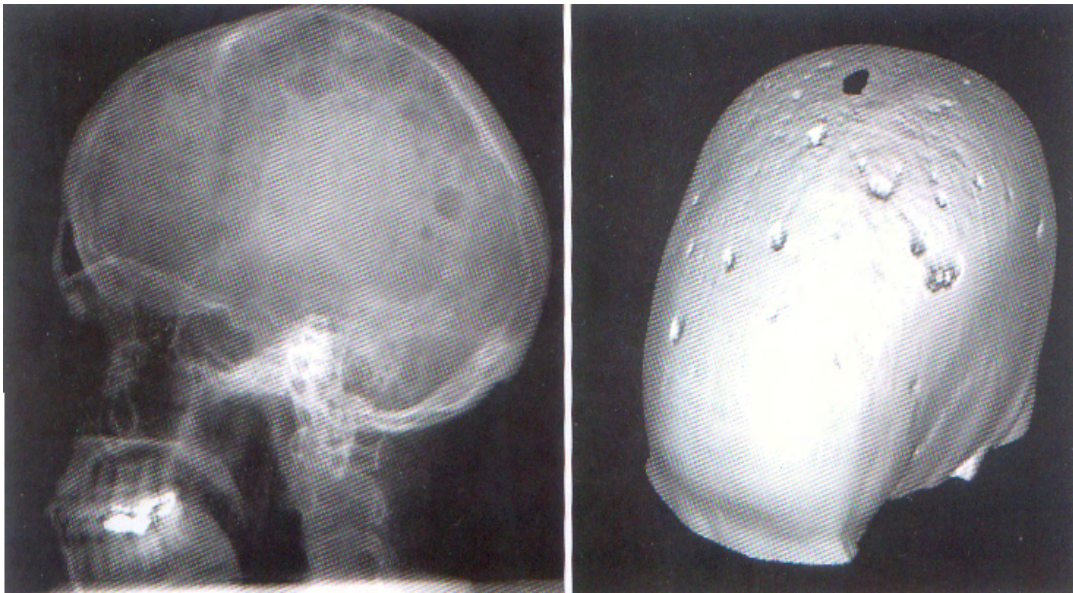
TABELA 2
 Patofizjologia choroby

Badania radiologiczne kości	<ul style="list-style-type: none"> • pojedyncze lub liczne zmiany osteolityczne • rozlana osteoporoza (osteopenia)
Skutki związane ze zniszczeniem kości	<ul style="list-style-type: none"> • zwiększone stężenie wapnia w surowicy krwi • hiperkalciuria (zwiększenie poziomu wapnia w moczu) • liczne złamania kości • zmniejszenie wzrostu (zapadanie się kręgów)
Szpiczak mnogi poza szkieletem	<ul style="list-style-type: none"> • zajęcie tkanek miękkich, najczęściej w regionie głowy/szyi (np. nosogardziel); także wątroba, nerki i inne lokalizacje w tkankach miękkich
Krew obwodowa	<ul style="list-style-type: none"> • niedokrwistość • zaburzenia krzepnięcia • leukopenia • trombocytopenia • krążące monoklonalne limfocyty B (prekursory komórek MM)
Zmiany białek osocza	<ul style="list-style-type: none"> • hiperproteinemia (zwiększone stężenie białka w surowicy) • hiperwolemia (zwiększenie objętości krwi krążącej) • Immunoglobuliny monoklonalne (IgG, IgD, IgA, IgM, IgD, łańcuchy lekkie) • zwężona luka anionowa (niskie stężenie sodu w surowicy) • zwiększone stężenie β2-mikroglobuliny w surowicy • zmniejszony poziom albuminy w surowicy • zwiększone stężenie IL-6 i białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy
Zaburzenia nerkowe	<ul style="list-style-type: none"> • proteinuria, wałeczki nerkowe bez leukocytów lub erytrocytów • dysfunkcja kanalikowa z kwasicą • mocznica (niewydolność nerek) • amyloidoza

Choroba kości

Od czasu pierwszego rozpoznania szpiczaka w roku 1844, obecność nieprawidłowych białek łączono typowo ze zniszczeniem kości. Dopiero całkiem niedawno określono mechanizmy w to zaangażowane. Pierwszą wskazówką stał się fakt, iż zarówno komórki szpiczakowe, jak i zwiększone ilości osteoklastów obecne są w miejscach zniszczenia struktury kostnej (Rycina 5). Zrozumienie mechanizmów działania związane było ze spostrzeżeniem, iż komórki szpiczakowe wytwarzają czynniki aktywujące osteoklasty (OAFs), pobudzają miejscowe cytokiny, takie jak: IL-1 β , IL-6 i TNF- α i - β , MIP-1 α i powodują procesy przylegania międzykomórkowego z wykorzystaniem integryny α v β 3. Wszystkie one są zaangażowane w wytwarzanie zwiększonej liczby i aktywności osteoklastów. W ostatnich latach, jako krytyczny mediator pobudzenia osteoklastów, zidentyfikowano substancję nazwaną ligandem RANK (RANK L). Obecnie prowadzone są badania mające określić ocenę skuteczności klinicznej swoistych inhibitorów RANK L, a mianowicie RANK Fc oraz osteoprotegryny (OPG), z których oba zapowiadają się interesująco w badaniach laboratoryjnych i klinicznych. Grupa badaczy z Little Rock pod kierownictwem Barta Barlogie wykazała, iż w osteolizę kości zaangażowane jest białko DKK-1, które jest produkowane w nadmiarze w obszarach uszkodzenia kości.

Oprócz aktywacji osteoklastów, inną cechą charakterystyczną szpiczakowej choroby kości jest inhibicja osteoblastów. Prawidłowa równowaga pomiędzy czynnością osteoklastów i osteoblastów, odpowiedzialna jest za prawidłową przebudowę i naprawę kości. Ważnym nowym spostrzeżeniem jest to, że leki obniżające stężenie cholesterolu, statyny (np. Zocor, Sortis, itd.) mogą nasilać aktywność osteoblastów i sprzyjać odbudowie uszkodzonej tkanki kostnej. Prowadzone są badania mające na celu określenie korzyści ze stosowania takich leków w szpiczaku mnogim. Ponadto nowy lek: Velcade (bortezomib), poza działaniem przeciw-szpiczakowym powoduje również pozytywne skutki, jeśli chodzi o hamowanie osteolizy kości.



Rycina 5. Obraz radiologiczny oraz tomograficzny czaszki u chorego na MM

Niedokrwistość

Niedokrwistość jest cechą charakterystyczną dla chorych na szpiczaka mnogiego. Chociaż jednym z czynników ją wywołujących jest niewątpliwie wyparcie szpikowych prekursorów krwinek czerwonych przez monoklonalny rozrost plazmocytarny, jednak bardziej praktyczne wyjaśnienie stanowi swoista inhibicja erytropoezy przez działanie cytokin i cząsteczek adhezyjnych mikrośrodowiska. Zidentyfikowano TNF- α , jako jedyny ważny inhibitor erytropoezy, jednakże w czynnej postaci choroby dochodzi do złożonego oddziaływania wzajemnego czynników, które mogą spowodować nie tylko niedokrwistość, ale także leukopenię i często zwiększenie bądź zmniejszenie liczby płytek krwi, co jest związane z wysokimi stężeniami IL-6 w szpiku. Wystąpić może również podniesienie liczby bazofili, eozynofili i monocytów. Zmniejszenie stopnia niedokrwistości występuje przy pomyślnym leczeniu szpiczaka mnogiego. Z dużą skutecznością można stosować erytropoetynę rekombinowaną (Aranesp, Eprex lub Neorecormon).

Dysfunkcja nerek

Upośledzenie funkcji nerek jest typowym powikłaniem u chorych na szpiczaka mnogiego. Białko monoklonalne wywołuje uszkodzenie czynności nerek na drodze szeregu mechanizmów: 1. począwszy od dysfunkcji kanalików nerkowych, w związku z dużym nagromadzeniem nieprawidłowych białek, 2. do efektów działania białek szpiczakowych odkładanych jako amyloid lub 3. selektywnego uszkodzenia kanalików prowadzącego do efektów metabolicznych w zespole Fanconiego. Zespół Fanconiego jest to selektywny nerkowy defekt kanalikowy z przeciekaniem aminokwasów i fosforanów do moczu, który może powodować chorobę metaboliczną kości. Podniesione stężenia wapnia i/lub kwasu moczowego, zakażenia i toksyczne działania leków, takich jak antybiotyki nefrotoksyczne, niesteroidowe leki przeciwzapalne lub kontrasty/barwniki stosowane w badaniach diagnostycznych mogą uszkadzać czynność nerek. Utrzymywanie przyjmowania płynów (około 2500 ml/dobę) jest szczególnie ważne u pacjentów, by uniknąć potencjalnych efektów szkodliwych tych różnych czynników.

Dysfunkcja innych narządów

Komórki szpiczakowe mogą gromadzić się w szpiku kostnym lub rzadziej innych narządach organizmu stwarzając możliwość potencjalnych powikłań.

- **Efekty neurologiczne** – u pacjentów ze szpiczakiem mnogim tkanka nerwowa często jest zajęta, albo poprzez bezpośrednie działania białek szpiczakowych jako przeciwciał przeciw nerwom (np. osłonkom mielinowym) lub odkładanie się włókienek amyloidu w nerwach, uszkadzając ich funkcję. Takie efekty prowadzą do polineuropatii obwodowych, które należy różnicować z innymi przyczynami polineuropatii, takimi jak np. cukrzyca. W związku z podatnością na zakażenia, częste są infekcje wirusowe, szczególnie varicella zoster (półpasiec) i wiążące się z tym porażenie nerwu typu Bella.
- **Plazmocytoma** – zarówno w kościach, jak i w tkankach miękkich, mogą prowadzić do ucisku lub przemieszczenia nerwów, rdzenia kręgowego lub nawet tkanki mózgowej. Te efekty uciskowe często stanowią nagłe przypadki kliniczne i wymagają natychmiastowego leczenia dużymi dawkami sterydów kory nadnerczy i/lub radioterapii.

- **Zakażenia** – predyspozycja do infekcji, poza osteolizą, jest być może jedną z najbardziej charakterystycznych cech pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Mechanizmy nie są w pełni zrozumiałe. Obecność aktywnych plazmacytów w szpiku kostnym prowadzi do inhibicji prawidłowych czynności immunologicznych, w tym wytwarzania właściwych przeciwciał (odzwierciedlanego przez hypogammaglobulinemię), upośledzonej czynności limfocytów T i wzmożonej, lecz odchylonej od normy czynności monocytów/makrofagów. Niektóre badania wskazują, iż czynnik pochodzący z aktywowanych makrofagów, z jednej strony nasila czynność szpiczaka mnogiego, ale z drugiej strony przeciwnie hamuje wytwarzanie prawidłowych immunoglobulin i funkcję limfocytów T.

Chorzy na szpiczaka mnogiego są szczególnie podatni na infekcje wirusowe i zakażenia „otorbionymi” bakteriami, takimi jak pneumokoki. Również podczas neutropenii oraz po wysokodozowanej chemioterapii oraz wobec miejscowych skutków wszczepionych cewników (np. cewnik Hickmana), występuje cały szereg możliwych oportunistycznych powikłań bakteryjnych, grzybiczych i innych.

Rodzaje szpiczaka mnogiego

Typ wytwarzanego białka monoklonalnego różni się u poszczególnych chorych. Najbardziej powszechne jest IgG, a najrzadsze jest IgE. W Tabeli 3 przedstawiono rozkład wartości procentowych różnych typów MM. Każdy typ wiąże się z nieznacznie innym przebiegiem klinicznym choroby. Na przykład, szpiczak mnogi IgA częściej wiąże się z chorobą poza kośćmi (ogniska pozaszpikowe), podczas gdy szpiczak IgD częściej przechodzi w białaczkę plazmatycznokomórkową i doprowadza do ciężkiego uszkodzenia nerek.

TABELA 3
Rodzaje białek monoklonalnych (%) w MM

Rodzaj białka M	%	Wartość
1. Surowica	-	
IgG	52	75 %
IgA	21	
IgD	2	
IgE	< 0,01	
2. Mocz (Bence-Jones lub tylko łańcuchy lekkie) typy κ i λ	-	11 %
3. Dwie lub więcej paraprotein monoklonalnych	< 1	2 %
Tylko łańcuchy ciężkie (G lub A)	< 1	
Brak białka monoklonalnego	1	
4. IgM (rzadko szpiczak, typowo związane z makroglobulinemią Waldenstroma)	-	12 %

Źródło: Dane opracowane na podstawie grupy 1.827 pacjentów ze szpiczakiem mnogim, zebrane i zanalizowane przez Pruzanskiego i Ogrzyzlo w 1970 r.

Objawy kliniczne

Okolo 70 % pacjentów cierpi na bóle kostne o różnym nasileniu, często zlokalizowane w dolnych partiach żeber. Nagły, ostry ból może być oznaką złamania lub kompresji trzonu kręgu. Często występują ogólne złe samopoczucie i niejasne inne dolegliwości. Dość rzadki jest ubytek wagi ciała.

Zarówno neutropenia, jak i hypogammaglobulinemia zwiększają skłonność do przeróżnych zakażeń. Chociaż pneumokokowe zapalenie płuc jest klasyczną infekcją związaną ze szpiczakiem objawowym, to obecnie często izoluje się od chorych inne bakterie, takie jak paciorkowce i gronkowce. Może także wystąpić zakażenie *Haemophilus influenzae* i *Herpes zoster*.

Obecna w chwili rozpoznania, u około 30 % pacjentów, hiperkalcemia powoduje najczęściej osłabienie, zmęczenie, pragnienie i nudności. Odkładanie się soli wapnia może prowadzić również do pogorszenia funkcji nerek. Nadmierna lepkość krwi, wywołana wysokim stężeniem białka monoklonalnego, może powodować różne problemy, takie jak: podbiegnięcia krwawe, krwawienia z nosa, zamglone widzenie, bóle głowy, krwawienia z przewodu pokarmowego, senność i cała „gameń” neurologicznych zespołów niedokrwienych wywoływanych obniżoną perfuzją krwi i tlenu do mózgu. Nadmierna lepkość krwi występuje u około 10 % pacjentów ze szpiczakiem mnogim i dotyka aż około 50 % chorych na makroglobulinemię Waldenströma (paraproteina IgM). Nasilone krwawienie często jest wzmocnione przez trombocytopenię oraz dodatkowo przez wiązanie się białek monoklonalnych do czynników krzepnięcia i/lub płytek krwi.

Zajęcie układu nerwowego może prowadzić do różnych objawów klinicznych zależnych od lokalizacji zmian. Szczególnie powszechnymi problemami są ucisk na rdzeń kręgowy, zapalenie opon mózgowych i zespół cieśni nadgarstka. Chociaż dwa pierwsze wywołane są tworzeniem guzów z komórek plazmatycznych lub naciekaniami, to zespół cieśni nadgarstka zazwyczaj spowodowany jest odkładaniem amyloidu z białek Bence'a-Jonesa w szczególnej formie β -płytkowej.

Stopień zaawansowania i czynniki rokownicze

Rokowanie w szpiczaku mnogim określają zarówno liczba, jak i swoiste właściwości komórek szpiczakowych u danego chorego. W roku 1975, stworzono system oceny stopnia zaawansowania wg Duriego i Salmona (*Tabela 4*). System ten łączy ważne parametry kliniczne w korelacji z dokładnie zmierzoną masą komórek szpiczaka mnogiego.

System oceny stopnia zaawansowania wg Duriego i Salmona jest ciągle szeroko stosowany na całym świecie. Jednak różne grupy badaczy zaproponowały nowe systemy celem prostszej oceny stopnia zaawansowania i klasyfikowania chorych do właściwych kategorii rokowniczych. Jak na razie żaden nowy system nie uzyskał powszechnego uznania. W ostatnim okresie przedstawiono dwa nowe systemy, które są przedmiotem czynnej dyskusji i rozważania. Po pierwsze, zespół francuski IFM zaproponował system oparty na stężeniu β 2-mikroglobuliny w surowicy i analizie chromosomalnej z zastosowaniem metody FISH. Stężenie β 2-mikroglobuliny w surowicy krwi przed leczeniem jest najsilniejszym pojedynczym czynnikiem rokowniczym dla przewidywania długości przeżycia pacjentów. Stosując wartość odcięcia 2,5 mg/L, zespół IFM potwierdził prognostyczną użyteczność stężenia β 2-mikroglobuliny. W dalszej kolejności poszukiwano innego czynnika, który mógłby poprawić rozróżnienie i ustalenie 3 grup w zakresie od korzystnej do niekorzystnej. Dowiedziono, że stwierdzenie delecji lub nieprawidłowości w obrębie chromosomu 13 zobrazone metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* jest najbardziej użytecznym

dotychczasowym czynnikiem rokowniczym. W związku z tym zaproponowano stosowanie tych dwóch czynników w rutynowych rokowniczych badaniach przesiewowych.

TABELA 4: Klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego wg Duriego i Salmona

Kryteria	Masa komórek MM (liczba komórek szpiczakowych)*
Okres I (mała masa komórek) - Wszystkie następujące: <ul style="list-style-type: none"> • stężenie hemoglobiny > 10 g/dl • stężenie wapnia w surowicy prawidłowa lub $\leq 2,75$ mmol/l • wydalanie dobowe wapnia w moczu < 150 mg (< 4 mmol/l) • w zdjęciu radiologicznym prawidłowa budowa kości (skala 0) lub tylko pojedyncze ogniska osteolityczne • niskie współczynniki wytwarzania składnika M <ul style="list-style-type: none"> IgG < 50 g/l IgA < 30 g/l • wydalnie dobowe monoklonalnych lekkich łańcuchów w moczu < 4,0 g 	<0,6 x 10 ¹² komórek/m ² *
Okres II (pośrednia masa komórek) Objawy nieodpowiadające okresowi I ani III	0,6 – 1,2 x 10 ¹² komórek/m ² *
Okres III (duża masa komórek) Jedno lub więcej z następujących: <ul style="list-style-type: none"> • plazmocyty w szpiku > 40% • stężenie hemoglobiny < 8,5 g/dl • stężenie wapnia w surowicy > 2,75 mmol/l • wydalanie wapnia z moczem > 150 mg/24h (> 3,75 mmol/24h) • rozległe zmiany osteolityczne (skala 3) • wysokie współczynniki wytwarzania składnika M <ul style="list-style-type: none"> IgG > 70 g/l IgA > 50 g/l • łańcuchy lekkie składnika M w moczu w elektroforezie > 12 g/24 h 	>1,26 x 10 ¹² komórek/m ² * <i>*komórki szpiczaka w całym organizmie</i>
Podklasyfikacja (A lub B) <ul style="list-style-type: none"> • A: względnie prawidłowa czynność nerek (wartość kreatyniny w surowicy) < 2,0 mg/DL • B: nieprawidłowa czynność nerek (wartość kreatyniny w surowicy) > 2,0 mg/DL 	

Ponadto w 2003 roku podczas X Międzynarodowych Warsztatów dotyczących leczenia i diagnostyki szpiczaka mnogiego, które odbyły się w Salamance w Hiszpanii, Philipp Greipp zaproponował tzw. Międzynarodowy System Stopniowania dla Szpiczaka Mnogiego (ISS), który przedstawiam poniżej w tabeli 5:

TABELA 5: International Staging System (ISS)

Stopień zaawansowania	Wartości
Stadium I	Beta-2-mikroglobulina < 3,5 mg/dl Albumina $\geq 3,5$ g/dl
Stadium II	Beta-2-mikroglobulina < 3,5 mg/dl Albumina < 3,5 g/dl lub Beta-2-mikroglobulina 3,5 – 5,5 mg/dl
Stadium III	Beta-2-mikroglobulina > 5,5 mg/dl

Definicja odpowiedzi klinicznej

Istnieje kilka metod klasyfikacji odpowiedzi na zastosowane leczenie (Tabela 6). Obniżenie wartości stężenia białka monoklonalnego musi się również wiązać z dowodami na poprawę kliniczną (zmniejszone bóle kostne, poprawa niedokrwistości, itd.). Ważne jest, aby pamiętać, iż większy procent regresji (spadek stężenia białka M) niekoniecznie oznacza dłuższe przeżycie chorego. Frakcja opornych komórek szpiczakowych zależy głównie od obciążenia guzem i stadium przed leczeniem, przy rozpoznaniu. Pacjenci odpowiadający na zastosowaną terapię przechodzą ze stanu wysokiego do stanu niskiego ryzyka dopóki, nie pozostaną żadne oznaki choroby lub osiągną stabilną fazę odpowiedzi na leczenie, ale z obecnością oznaczalnej choroby resztkowej. Czas wymagany do osiągnięcia stabilnej fazy jest zmienny, w zakresie od 3-6 miesięcy (odpowiedź szybka) do 12-18 miesięcy (odpowiedź wolna).

TABELA 6 Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź całkowita (CR)	<ul style="list-style-type: none"> • Białko monoklonalne nie jest wcale wykrywalne dostępnymi metodami we krwi i/lub moczu • Szpik kostny pokazuje brak dowodów na zajęcie przez chorobę • Inne testy laboratoryjne potwierdzają stan remisji
Odpowiedź prawie całkowita (nCR)	<ul style="list-style-type: none"> • Białko monoklonalne nie jest normalnie wykrywalne we krwi i/lub moczu, lecz może być wykryte bardziej czułymi metodami laboratoryjnymi • Szpik kostny zawiera mniej niż 5% plazmocytów
Odpowiedź częściowa (PR)	<ul style="list-style-type: none"> • Redukcja stężenia białka monoklonalnego >50% i wciąż jest mierzalna ilość pozostałego białka • Szpik kostny zawiera > 5% plazmocytów i jest redukcja ponad 50% nacieku nowotworowego
Minimalna odpowiedź obiektywna (MR)	<ul style="list-style-type: none"> • Stężenie białka monoklonalnego obniżyło się > 25 % lecz mniej niż 50 % regresji
Choroba stabilna (SD)	<ul style="list-style-type: none"> • Stężenie białka monoklonalnego zmieniło stężenie > ±25 %
Choroba postępująca (PD)	<ul style="list-style-type: none"> • Wzrost stężenia białka monoklonalnego > 25 %

Leczenie

Od roku 1962, kiedy to po raz pierwszy wprowadzono melfalan do leczenia, stosowano różne schematy chemioterapii i czyniono kroki celem poprawy wyników terapii stosując chemioterapię wysoko-dozowaną z przeszczepieniem szpiku kostnego (BMT) lub przeszczepieniem obwodowych komórek macierzystych (PBSCT). W standardowym typie BMT lub PBSCT, „przeszczep” stanowią wcześniej pozyskane prawidłowe komórki macierzyste szpiku kostnego, podczas gdy komórki macierzyste w organizmie zostały zniszczone wysoko-dozowaną chemioterapią. Jak na razie nie istnieje jednomyślność w jaki sposób najlepiej postępować z chorymi na szpiczaka mnogiego.

W związku z sytuacją, iż szpiczak mnogi nadal jest chorobą nieuleczalną, to pierwszą i najważniejszą decyzją jest upewnienie się, czy leczenie jest rzeczywiście niezbędne. Pacjenci z MGUS i szpiczakiem bezobjawowym/tłącym się powinni być raczej ściśle obserwowani niż leczeni. Nie istnieją aktualnie żadne sposoby terapii, które mogą poprawić regulację immunologiczną wczesnego MM lub zmniejszyć prawdopodobieństwo uczynienia choroby. Dostępne są jednakże opcje badawcze (np. szczepionki antyidiotypowe). Leczenie zaleca się, gdy stężenie białka monoklonalnego narasta i/lub pojawiły się problemy kliniczne (cechy „CRAB”: *Tabela 1*). Sytuacje zmuszające do rozpoczęcia leczenia obejmują zniszczenie kości (uszkodzenia lityczne i/lub osteoporoza), niewydolność nerek, zmniejszenie liczby krwinek czerwonych i białych (niedokrwistość, neutropenia), zwiększone stężenie wapnia w surowicy krwi, uszkodzenie tkanki nerwowej lub inne istotne uszkodzenia narządów oraz tkanek wywoływane przez białko szpiczakowe. Ogólne cele terapii to zajęcie się swoistymi problemami i osiągnięcie ogólnej kontroli nad chorobą. Podsumowania typów leczenia dostarcza poniżej *Tabela 7*.

TABELA 7

Opcje leczenia MM

1. Chemioterapia
2. Wysokodozowana chemioterapia połączona z przeszczepieniem
3. Radioterapia
4. Leczenie podtrzymujące (np.: interferon alfa, talidomide)
5. Leczenie wspomagające: → <ul style="list-style-type: none">• erytropoetyna• bisfosfoniany• antybiotyki• dieta• nagła pomoc (np. dializa, plazmafereza, chirurgia)• leczenie bólu• czynniki wzrostu• aparat ortodontyczny/gorset• ćwiczenia fizyczne
6. Postępowanie w chorobie lekoopornej lub odpornej
7. Nowe i pojawiające się sposoby leczenia <ul style="list-style-type: none">• talidomid i jego analogi np. Revlimid™/Actimid™• VELCADE™ (inhibitor proteasomów)• Doxil™ (adriamycyna długodziałająca) by zastąpić wlew adriamycyny• Trisenox™ (trójtlenek arsenu) w próbach klinicznych• Mini-alloprzeszczep (bez całkowitej mieloablacji)• Inhibitory białka HSP-90

Chemioterapia

Opcje terapeutyczne obejmują chemioterapię indukcyjną, wysoko-dozowaną oraz leczenie podtrzymujące. Najpowszechniej stosowane leki wymieniono w Tabeli 8. Od wprowadzenie melfalanu po raz pierwszy, czyli od ponad 45 lat, pozostaje on wciąż dobrym pojedynczym lekiem stosowanym w terapii szpiczaka mnogiego. Duża część pacjentów odpowiada na leczenie tym cytostatykiem, szczególnie w połączeniu z prednizonem (MP); był to do niedawna tzw. „złoty standard” leczenia szpiczaka mnogiego. Jednak od roku 2005 trochę się zmieniło podejście do terapii. Oczywiście bardzo istotna jest nadal rola melfalnu (pomimo jego wad) i innych leków synergistycznych, jednak wydaje się, iż połączenie talidomidu z dexametazonem powinno aktualnie być tzw. „złotym standardem” terapeutycznym.

TABELA 8 Najpowszechniej stosowane leki u chorych na MM

NAZWA LEKU	INNA NAZWA LECZENIA	KOMENTARZ
Melfalan* (M)**	Alkeran® (doustnie lub iv)	Najlepszy lek stosowany pojedynczo
Cyklofosfamid* (C lub CY)**	Cytosan® (doustnie lub iv)	Podobna do M wydajność, ale mniejsza toksyczność.
BCNU* (B)** Karmustyna	Bis-chloro-Nitrozourea® (tylko iv)	Podobnie do M i C, ale mniej skuteczny i bardziej toksyczny.
Prednizon (P)**	Prednisolone® (podobny) (zazwyczaj doustnie)	Czynny bezpośrednio, dobrze działa z M, C i B. Nie powoduje supresji szpiku kostnego.
Deksametazon (D)**	Decadron® (doustnie lub iv)	Podobny do prednizonu, ale silniejszy. Bardziej nasilone efekty uboczne.
Vinkrystyna (V lub O)**	Oncovin® (tylko iv)	Średnia aktywność, często stosowany jako część schematów (np. VAD).
Dokсорubicyna (A)**	Adriamycin® (tylko iv)	Średnia aktywność, stosowany w połączeniach (np. VAD, ABCM, VMCP-VBAP).
Busulfan* (B lub Bu)**	Myleran® (doustnie lub iv)	Aktywność podobna do M i C, zazwyczaj część terapii wysokodozowanej z przeszczepem (np. schemat Bu/CY).
VP-16 (E)**	Etoposide® (iv)	Średnia aktywność, stosowany sam lub w połączeniach.
Cisplatyna (CP lub P)**	Platinol® (iv)	Pojedynczo minimalna aktywność, ale stosowana jako część kombinacji (np. EDAP i DT-PACE).

*leki alkilujące **powszechnie stosowane skróty

- **Melfalan/prednizon (MP), Cyklofosfamid/Prednison (CP)** – Połączenie MP stosowane jest aktualnie bardzo często i jest to dobra opcja terapeutyczna dla starszych pacjentów powyżej 70 rż, którzy nie będą poddawani wysoko-dozowanej chemioterapii. Około sześćdziesiąt procent pacjentów wykazuje obiektywną odpowiedź manifestującą się poprzez 50 % zmniejszenie stężeń białka M oraz poprawę stanu klinicznego (osłabienie bóli kostnych i zmęczenia). Cyklofosfamid można zastąpić melfalanem, jako że posiada podobną aktywność przeciwszpizakową. Cyklofosfamid jest mniej toksyczny dla prawidłowych komórek macierzystych szpiku kostnego i można go stosować u pacjentów, którzy będą przyszłymi kandydatami do przeszczepienia komórek macierzystych. Lek ten ma mniej bezpośrednich efektów ubocznych w porównaniu do melfalanu, w tym mniejszą toksyczność w przewodzie pokarmowym (objawy takie jak nudności).
- **Schematy lecznicze** – Od połowy lat 60-tych, próbuje się wielu połączeń i kombinacji najpowszechniej stosowanych leków przeciwnowotworowych. Kombinacje, dla których istnieją oznaki dodatkowych korzyści *versus* MP lub CP wymieniono w Tabeli 9. W Memorial Sloan-Kettering Cancer Center w Nowym Yorku rozwinięto protokół M2 (VMBCP). Kilka badań sugeruje, iż stosowanie protokołu M2 *versus* MP, daje większy odsetek odpowiedzi i lepsze ogólne wyniki kliniczne. Na przykład, w ostatniej analizie ECOG, ogólna przeżywalność pacjentów leczonych w schemacie M2 okazała się być identyczna, jak otrzymujących terapię MP. Jednakże, przeżycia 5-letnie były dłuższe w ramieniu protokołu M2. Toksyczność i koszty są znacząco wyższe przy strategii połączenia M2. Podobne informacje zebrano dla protokołów VMCP/VBAP i ABCM. Cykle te wykazały pewne oznaki wyższości *versus* MP, jakkolwiek są one również bardziej toksyczne i kosztowne. Zwolennicy tych schematów połączeń, którzy je stosowali od wielu lat, zalecają je badanej, ponieważ wyniki leczenia są, co najmniej tak dobre jak dla MP. Aktualnie istnieje tendencja stosowania MP lub CP jako leczenia pierwszego wyboru i zarezerwowanie bardziej złożonych połączeń jako zapasowego sposobu podejścia dla chorych, u których nie udało się uzyskać zadowalającej odpowiedzi.

TABELA 9 Najczęściej stosowane schematy wielo-lekowe

MP	standardowe połączenie dla terapii początkowej
CP	Alternatywa do MP
VBMCP (M2)	Połączenie często stosowane we wschodnich Stanach Zjednoczonych. Wnioskodawcy sugerują lepszą odpowiedź i przeżycia <i>versus</i> MP
VMCP/VBAP	Połączenie rozwinięte przez SWOG i często stosowane w zachodnich Stanach Zjednoczonych. Bardziej toksyczne, z minimalnym wzrostem korzyści, podobnie jak dla M2
ABCM	Połączenia stosowane w Europie, zwłaszcza w Wielkiej Brytanii. Niewielkie dodatkowe korzyści <i>versus</i> MP
VAD	Najpowszechniej stosowana alternatywa dla MP, zwłaszcza gdy: <ul style="list-style-type: none"> • szpiczak jest agresywny • obecna jest niewydolność nerek • planuje się terapię wysoko-dozowaną z przeszczepem
D lub MD lub CD	Tylko D lub w połączeniu z M lub C może być stosowana jako alternatywa dla VAD. Pomija się konieczność czterodniowego wlewu.

Mylącym aspektem leczenia szpiczaka mnogiego było odkrycie, iż bardziej intensywne zmniejszenia rozmiarów choroby, co odzwierciedla stężenie białka M w surowicy i/lub moczu, niekoniecznie przekłada się na dłuższe remisje lub okresy całkowitego przeżycia wolnego od MM. Istotnym czynnikiem determinującym kliniczne wyniki leczenia jest wrodzona wrażliwość lub oporność szpiczaka na leki. W związku z tym, iż żadna obecna terapia nie eliminuje wszystkich komórek szpiczakowych, cechy charakterystyczne pozostałych po leczeniu początkowym komórek mają szczególne znaczenie. Kilka resztkowych agresywnych komórek szpiczakowych może potencjalnie spowodować większe kłopoty niż większa liczba komórek nieaktywnych.

- **Chemioterapia VAD** – Protokół VAD, wprowadzono przez Barta Barlogiego po raz pierwszy w roku 1984, stał się popularną alternatywą indukcji dla MP lub CP. Ważną tego przyczyną nie jest to, że daje on lepsze ogólne wyniki leczenia, ale że można osiągnąć odpowiedź bez uszkodzenia prawidłowych komórek macierzystych szpiku kostnego. Stanowi to szczególną zaletę u chorych, u których zaplanowano wysoko-dozowaną terapię połączoną z przeszczepem. Ponadto, wysokie dawki deksametazonu, który stanowi składową część VAD, mogą być bardzo pomocne u chorych z agresywną chorobą początkową i/lub niewydolnością nerek, wymagających szybkiego opanowania choroby w celu poprawy naglących problemów medycznych. Prostą alternatywą dla schematu VAD jest sam deksametazon, który jest zdecydowanie najważniejszym lekiem w schemacie VAD. Może on istotnie poprawić sytuację kliniczną bez zmniejszenia ilości krwinek i bez konieczności wszczepiania cewnika dożylnego z następowym czterodniowym wlewem cytostatyków.
- **Talidomide/dexametazone (Tal/Dex)** –schemat ten był kilka lat temu używany z dużą skutecznością do leczenia pacjentów z oporną i nawrotową postacią choroby. Od niedawna jest on również stosowany u pacjentów z *de novo* rozpoznany szpiczakiem mnogi. Badania przeprowadzone w Mayo Clinic wykazały, iż połączenie Tal/dex daje aż około 64% odpowiedzi na leczenie. Inne randomizowane badanie III fazy przeprowadzone przez ECOG porównujące Tal/Dex z samym Dex pokazało dobrą odpowiedź aż u 68% w ramieniu Tal/dex i 46% w ramieniu Dex. Wydaje się również, co jest poparte badaniami włoskimi z 2005 roku, iż schemat Tal/dex jest lepszy od cyklu VAD i powinien być rekomendowany jako przygotowanie do procedury przeszczepowej. Oczywiście wiele kwestii wciąż jest w trakcie badań klinicznych i nie do końca jest wyjaśniona optymalna dawka Talidomidu i Dexametazonu. Aktualnie rekomendowana jest dawka 200 mg Talidomidu codziennie *a la longue*, zaś Dexametazon podawany powinien być w pulsach 4 dniowych, podobnie jak w schemacie VAD. Można też podawać Talidomid w mniejszych dawkach, jak 50 lub 100 mg codziennie i to dawkowanie może być równie skuteczne, jak wyższe dawki, a co ważne obarczone jest mniejszymi efektami ubocznymi stosowania Talidomidu.
- **Nowe Leki: Velcade (Bortezomib, PS-341) oraz Revlimid (Lenalidomide):** Velcade to inhibitor proteasomów, który w maju 2003 roku został zaaprobowany w USA przez FDA do leczenia szpiczaka mnogiego, jako 3 linia terapii. Aktualnie na świecie jest prowadzonych wiele badań z wykorzystaniem tego leku; Velcade jest łączony w różne kombinacje terapeutyczne oraz stosowany jako terapia „solo” też z dobrym skutkiem. Bortezomib (PS-341) wpływa na procesy, od których zależy wzrost i przeżycie komórek szpiczaka mnogiego. Działanie tego leku polega na: uniemożliwieniu przylegania komórek szpiczaka mnogiego do komórek zrębowych szpiku kostnego, co

proceeds to inhibition of transcription and secretion of cytokines, inhibition of the nuclear factor kappa B, impairment of DNA repair mechanisms, reduction of the activity of growth signaling pathways and of antiapoptotic factors, and reduction of the amount of proteins associated with them, such as protein kinase, Bcl2, or inhibitors of apoptosis.

Badania kliniczne nad bortezomibem (Velcade)

Wykazana w badaniach przedklinicznych *in vitro* aktywność bortezomibu przeciw komórkom szpiczaka mnogiego została potwierdzona w badaniach pierwszej fazy. Podczas wstępnego badania określającego zakres dawek u osób z opornym na leczenie szpiczakiem mnogim chorzy otrzymywali bortezomib we wstrzyknięciach dożylnych dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie, po czym następowała dwutygodniowa przerwa w stosowaniu tego leku. Maksymalna tolerowana dawka wynosiła 1,04 mg/m² powierzchni ciała. Ubocznymi objawami toksycznego działania bortezomibu ograniczającymi wielkość jego dawki były zmęczenie i złe samopoczucie, trombocytopenia oraz zaburzenia równowagi elektrolitowej. Wyniki badań pierwszej fazy dotyczące skuteczności leczenia bortezomibem chorych ze szpiczakiem mnogim były zachęcające. Odnotowano jedną odpowiedź całkowitą oraz osiem przypadków zmniejszenia stężenia białka monoklonalnego w surowicy i nacieków nowotworowych w szpiku kostnym.

W badaniu drugiej fazy, wykonanym przez Paula Richardson i współpracowników, oceniano rezultaty stosowania bortezomibu u chorych z nawrotem szpiczaka mnogiego/szpiczakiem mnogim opornym na leczenie. Każdy cykl leczenia obejmował podawanie bortezomibu (w dawce 1,3 mg/m²) dwa razy w tygodniu, z tygodniem bez leczenia. Stosowano 8 cykli leczenia u chorych odpowiadających na terapię, a osoby z odpowiedziami suboptymalnymi otrzymywały doustnie deksametazon po pierwszych 2 cyklach podawania bortezomibu. Przed rozpoczęciem leczenia bortezomibem wszyscy chorzy (n = 202) stosowali kortykosteroidy, 92% – leki alkilujące, 81% – antracykliny, 83% – talidomid, a 64% osób miało wykonany przeszczep komórek pnia. Mediana liczby uprzednich terapii wynosiła sześć. Spośród 193 chorych 4% osiągnęło odpowiedź całkowitą (stwierdzoną na podstawie braku wykrycia białka M – zarówno przy zastosowaniu elektroforezy, jak i immunofiksacji), 6% – odpowiedź prawie całkowitą (stwierdzoną na podstawie wyniku immunofiksacji), 18% – odpowiedź częściową, 7% – minimalną. Całkowity odsetek chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie wynosił 35%. Mediana czasu przeżycia dla całej populacji badanej wynosiła 16 miesięcy, a chorzy osiągający całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie przeżywali istotnie dłużej niż ci, u których takich odpowiedzi nie uzyskano. Spośród 74 pacjentów, którzy nie osiągnęli, co najmniej minimalnej odpowiedzi i w związku z tym otrzymywali deksametazon w połączeniu z bortezomibem, u 18% stwierdzono zwiększenie skuteczności terapii – w tym u 6 osób z chorobą oporną na leczenie deksametazonem, co wskazuje na to, że bortezomib może tę oporność pokonywać. Powszechnymi skutkami ubocznymi leczenia były: nudności, wymioty, biegunka, zmęczenie, utrata apetytu (w tym jadłowstręt), zaparcia, polineuropatia obwodowa, gorączka, niedokrwistość oraz trombocytopenia.

W innym badaniu drugiej fazy (wykonanym przez Jagannatha i współpracowników) oceniano rezultaty stosowania bortezomibu u 54 chorych na szpiczaka mnogiego, którzy mieli nawrót po leczeniu lub byli oporni na terapię pierwszego rzutu. Było to badanie otwarte. Chorzy zostali przydzieleni losowo do dwóch grup i podawano im dożylnie 1,0 lub 1,3 mg/m² bortezomibu dwa razy w tygodniu przez 2 tygodnie, co 3 tygodnie, przez maksymalnie 8 cykli. Stosowanie deksametazonu było dozwolone u osób z chorobą postępującą/stabilną po

odpowiednio 2 lub 4 cyklach. Odsetki odpowiedzi całkowitych i częściowych – CR + PR – na leczenie samym bortezomibem wynosiły 30% (8 na 27 chorych) i 38% (10 na 26 chorych), odpowiednio w grupach otrzymujących lek w dawkach 1,0 mg/m² i 1,3 mg/m² powierzchni ciała. Odsetki odpowiedzi CR + PR na leczenie bortezomibem (stosowanym w monoterapii lub w połączeniu z deksametazonem) wynosiły 37% i 50%, odpowiednio w kohortach leczonych dawkami 1,0 i 1,3 mg/m² powierzchni ciała. Najpowszechniejszymi działaniami niepożądanymi trzeciego stopnia były: trombocytopenia (24%), neutropenia (17%), limfopenia (11%) i polineuropatia obwodowa (9%). Działania czwartego stopnia stwierdzono u 9% chorych (5 spośród 54). W omawianym badaniu wykazano, że bortezomib – stosowany w monoterapii lub w połączeniu z deksametazonem – jest lekiem działającym przeciw szpiczakowi mnogiemu u chorych z nawrotami po terapii pierwszego rzutu.

W randomizowanym badaniu APEX (ang. *Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions*), przeprowadzonym w 93 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych, Europie i Izraelu, wykazano większą skuteczność bortezomibu stosowanego w monoterapii w porównaniu z deksametazonem stosowanym w wysokich dawkach u chorych z nawrotem szpiczaka mnogiego. Stwierdzono, bowiem istotnie dłuższe okresy wolne od progresji i dłuższe czasy przeżycia u chorych leczonych bortezomibem, niż u leczonych deksametazonem. Taką różnicę w wynikach terapii wykazano także w przypadku pacjentów otrzymujących leczenie drugiego rzutu, jak i późną terapię ratującą. Profile bezpieczeństwa bortezomibu i deksametazonu były możliwe do przewidzenia, względnie równoważone przez eliminowanie skutków toksycznego działania tych leków. Omawiane badania nad bortezomibem stosowanym w monoterapii, jak również w leczeniu skojarzonym z deksametazonem, wykazały przeciwnowotworową aktywność tego leku i akceptowalny profil jego działań ubocznych u chorych na szpiczaka mnogiego.

Zastosowanie leczenia skojarzonego, polegającego na podawaniu adriamycyny, deksametazonu i bortezomibu, umożliwiło uzyskanie dużego odsetka odpowiedzi, jednak przy większej toksyczności. Toksyczność bortezomibu stosowanego w monoterapii była niewielka, ale też mniejszy był odsetek odpowiedzi na leczenie. Wstępne wyniki badań, w których oceniano skuteczność połączenia bortezomibu z deksametazonem, jako schematu indukcyjnego przed przeszczepieniem autologicznym komórek pnia u chorych z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim wskazują na to, że jest to leczenie skuteczne, przy małej toksyczności. Wyniki te, łącznie z rezultatami badań przeprowadzonych przez Jagannatha i współpracowników, wskazują na to, że leczenie skojarzone bortezomibem z deksametazonem, jest skuteczne i dobrze tolerowane u chorych z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim. Podczas XI International Myeloma Workshop, które odbyły się w Sydney w 2005 roku, doniesiono o bardzo obiecujących wstępnych próbach łączenia bortezomibu oraz revlimidu – pozytywną odpowiedź na leczenie uzyskano u ponad 90% chorych na szpiczaka mnogiego.

- **Monitorowanie odpowiedzi** (Tabela 10) – Najistotniejszym elementem prowadzonej terapii jest informacja, czy poprawie uległy objawy obecne przy rozpoznaniu. Należy ocenić morfologię krwi, wyniki laboratoryjne i w szczególności stężenia białka M w surowicy krwi i moczu. Ważnymi markerami aktywności szpiczaka mnogiego są ocena stężenia β2-mikroglobuliny w surowicy, białka C-reaktywnego, aktywność LDH. Ważne jest okresowe badanie 24-godzinnej zbiórki moczu w celu wykluczenia możliwości wydalania białka Bence'a-Jonesa. Jest to sytuacja, w której może nastąpić zwiększenie białka w moczu, pomimo poprawy jego stężenia w surowicy. Kontrolne zdjęcia rentgenowskie kości są ważne dla wykluczenia możliwości nowego zajęcia układu kostnego. Dodatkowe badania obrazowe, w tym MRI i CT, mogą być konieczne celem

dokładniejszej oceny stanu kości. Można zastosować densytometrię kości w celu ilościowej oceny wyjściowej i dalej obserwowanej gęstości kości.

TABELA 10 Badania konieczne do monitorowania odpowiedzi na leczenie

Badania krwi	<ul style="list-style-type: none"> • ocena rutynowa liczby krwinek białych, czerwonych i płytek krwi • panel biochemiczny • wskaźniki czynności wątroby • pomiary białka M (<i>elektroforeza białek surowicy krwi oraz ilościowa ocena immunoglobulin</i>) • stężenie β2-mikroglobuliny w surowicy krwi • białko C-reaktywne • indeks podziałowy we krwi obwodowej • stężenie erytropoetyny w surowicy
Mocz	<ul style="list-style-type: none"> • badanie ogólne moczu • 24-godzinna zbiórka moczu w celu zmierzenia białka całkowitego, elektroforeza i immunoelektroforeza • przy zwiększonej kreatyninie w surowicy 24-godzinna zbiórka moczu w celu oznaczenia klirensu kreatyniny
Ocena kości	<ul style="list-style-type: none"> • rentgenowska ocena szkieletu • obrazowanie MRI/CT dla szczególnych problemów klinicznych • obrazowanie PET gdy niejasny jest stan choroby • pomiar gęstości kości (scyntygrafia DEXA) jako ocena wstępna i ocena korzyści ze stosowania bisfosfonianów
Szpicz kostny	<ul style="list-style-type: none"> • biopsja aspiracyjna i trepanobiopsja w celu ustalenia rozpoznania i okresowego monitorowania • badania specjalne w celu oceny rokowania (np. poszukiwanie nieprawidłowości chromosomu 13, oraz innych aberracji chromosomalnych)
Inne badania (w sytuacjach specjalnych)	<ul style="list-style-type: none"> • amyloidoza (w sytuacjach specjalnych) • ocena polineuropatii (szczegółowe badanie neurologiczne) • powikłania nerkowe lub zakaźne

Przeszczep

TERAPIA WYSOKODOZOWANA (HDT) Z PRZESZCZEPIENIEM KOMÓREK MACIERZYSTYCH

- wielokrotnie potwierdzono korzyści płynące z przeprowadzenia przeszczepienia autologicznych komórek macierzystych.
- wykazano, że HDT z przeszczepieniem autologicznych komórek macierzystych poprawia zarówno współczynniki odpowiedzi i przeżywalność u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Nie jest to jednak leczniczy sposób podejścia, gdyż odnotowywany jest w ponad 90 % nawrót choroby.
- odsetki całkowitej remisji po HDT, zaplanowanej, jako część terapii pierwszego rzutu mieszczą się w zakresie od 24-75 %.

- odsetki remisji częściowej po HDT jako leczeniu pierwszego rzutu mieszczą się w zakresie do 75 do 90 %.
- czas do progresji (pierwsza progresja lub nawrót) wynosi około 18-24 miesiące.
- mediana przeżywalności ogólnej po HDT mieści się w zakresie od 4 do 5 lat. Odzwierciedlono to jako statystycznie lepsze w badaniu z randomizacją - Attal (1996) oraz MRC (2003) jak również na przykład, w historycznym badaniu klinicznym Nordic Myeloma Study (2000).
- chorobowość i śmiertelność – przy obecnych czynnikach wzrostu, antybiotykach i innym leczeniu wspomagającym, śmiertelność związana z procedurą HDT jest bardzo znikoma i wynosi poniżej 5 %. Większość ośrodków stosuje dożylnie podania samego melfalanu w dawce 200 mg/m² jako schemat przygotowawczy. Stosowanie napromieniania całego ciała (TBI) zwiększa toksyczność, bez uchwytnej poprawy przeżywalności, w związku z tym niewiele ośrodków poleca aktualnie TBI jako część schematu kondycjonującego.
- Przeprowadzono zarówno analizy jakości życia, jak i opłacalności HDT w porównaniu ze standardową chemioterapią podtrzymującą. W badaniu Nordic Myeloma Study wykazano zarówno poprawę jakości, jak i długości przeżycia (mediana przeżycia 62 *versus* 44 miesiące), przy wycenie kosztów dodatkowych w wysokości 27.000 \$/rok.

Zalecenia

Powinno się rozważyć HDT ze wsparciem autologicznych komórek macierzystych, jako część terapii pierwszego rzutu u nowo zdiagnozowanych pacjentów ze szpiczakiem mnogim objawowym. Standardowy schemat kondycjonujący obejmuje melfalan w dawce 200 mg/m².

- a. nie zaleca się napromieniowania całego ciała.
- b. nie zaleca się izolowania komórek macierzystych z powodu zwiększonych wydatków bez dodatkowych korzyści klinicznych.
- c. zaleca się wykorzystanie komórek macierzystych z krwi obwodowej bardziej, niż szpiku kostnego zarówno z powodu łatwości ich uzyskania, jak i szybszego wszczepienia.
- d. aktualnie leczeniem indukcyjnym zalecany jest schemat Tal/dex, chociaż można wykorzystać też ponad 20-letni już schemat VAD

ROLA PRZESZCZEPU AUTOLOGICZNEGO PRZY PIERWSZYM NAWROCIE

Podjmując decyzję o wykonaniu procedury przeszczepu autologicznego, należy uwzględnić wiedzę o wpływie wyczekiwania, z zamiarem wykonania przeszczepu przy nawrocie. Dane z dwóch francuskich, randomizowanych badań wykazują brak zmniejszenia ogólnej przeżywalności z powodu wyczekiwania do przeszczepu przy nawrocie. Ważnym czynnikiem staje się jakość życia chorych. Jeżeli przeszczepu nie wykonuje się w ramach zaplanowanej wstępnej strategii, to konieczna jest wtedy typowa terapia dodatkowa (w tym podtrzymywanie) o odpowiedniej toksyczności i działaniach ubocznych. Odwrotnie, odradza się zastosowanie przeszczepu, co dla niektórych pacjentów stanowi lepszy wybór osobisty.

POZYSKIWANIE I PRZECHOWYWANIE KOMÓREK MACIERZYSTYCH DO PÓŹNIEJSZEGO ZASTOSOWANIA

Zalecenia

- a. w chwili obecnej zaplanowane przeszczepy tandemowe ciągle stanowią kliniczną opcję badawczą i powinno się je przeprowadzać w ośrodkach wyspecjalizowanych w tym sposobie podejścia.
- b. drugi przeszczep stanowi pomocną i realną opcję u pacjentów, u których wystąpiła dobra odpowiedź po pierwszym przeszczepie i nawrót po ponad 2 latach.
- c. zaleca się przechowywanie wystarczającej liczby komórek macierzystych do przeszczepu drugiego lub dodatkowego.

ROLA PRZESZCZEPU ALLOGENICZNEGO

Pomimo szybkiego rozwoju transplantologii w ciągu dwóch ostatnich dekad, przeszczepy allogeniczne, nawet od doskonale dobranego dawcy będącego członkiem rodziny chorego, są nadal w leczeniu szpiczaka mnogiego procedurą obciążoną wysokim ryzykiem śmiertelności około-przeszczepowej (około 20-30%). Nawet w ośrodkach z największym doświadczeniem klinicznym panuje silna niechęć do pozyskiwania komórek macierzystych bez wyraźnego planu ich wykorzystania. Niechęć ta wywodzi się zarówno z priorytetów protokołu, ograniczeń kosztów/wykorzystania pozyskiwania i przechowywania, jak i z licznych innych czynników. Pomimo to wielu pacjentów wyraża życzenie i pragnie pozyskania ich komórek macierzystych, nawet jeśli nie są pełni entuzjazmu w stosunku do bezpośredniej terapii wysoko-dozowanej.

Zalecenia

- a. zaleca się pozyskiwanie i przechowywanie komórek macierzystych do przyszłego zastosowania na podstawie oceny danego przypadku.
- b. istnieją medyczne i naukowe racjonalne podstawy zachowywania komórek macierzystych do wykorzystania w przyszłości.
- c. odroczony przeszczep stanowi realną opcję terapeutyczną. Kolejny, drugi przeszczep u chorego stanowi opcję terapeutyczną, zwłaszcza jeżeli pierwsza remisja była dłuższa niż dwa lata.

ROLA PRZESZCZEPU PODWÓJNEGO LUB TANDEMOWEGO

- aktualnie rola przeszczepu podwójnego lub tandemowego nie jest do końca wciąż poznana.
- pozytywne okazały się wyniki uprzednio zaplanowanego przeszczepu tandemowego (badania pod kierownictwem Barta Barlogiego w Little Rock). Mediana ogólnego przeżycia wyniosła 68 miesięcy, a w pewnych grupach czasy przeżycia były nawet dłuższe.
- ostatnie badania porównawcze, w tym francuskie badania randomizowane wykazały jednak tylko marginalną korzyść w odsetkach odpowiedzi i przeżycia. Możliwe jest, że dłuższa obserwacja wykaże dodatkowe korzyści.
- śmiertelność wynosi co najmniej 15-20 %. W innych ośrodkach, często odnotowuje się śmiertelność około 20-30 % lub wyższą. Najbardziej krytyczne dla pacjentów są powikłania dotyczące układu oddechowego.

- potencjalnymi korzyściami z przeszczepów allogenicznych są komórki macierzyste wolne od komórek szpiczakowych i reakcja przeszczep przeciwko szpiczakowi. Jednak pomimo tych czynników, rzadkie są wyleczenia długoterminowe. W obserwacji długoterminowej odsetek nawrotów wynosi w przybliżeniu około 7 % w ciągu roku. Obecnym problemem może być również choroba związana z reakcją przeszczep przeciw gospodarzowi, która wymaga leczenia i zdecydowanie zmniejsza jakość życia.
- zastosowanie wlewów limfocytów dawcy (DLI) może wzmacniać reakcję przeszczep przeciwko szpiczakowi i okazało się to klinicznie korzystne.
- ostatnio istnieje coraz większe zainteresowanie przeszczepami nie poprzedzonymi pełną ablacją lub inaczej nazywanymi „mini-alloprzeszczepami” w leczeniu szpiczaka mnogiego. Intencją tego typu leczenia jest głównie osiągnięcie reakcji przeszczep przeciwko szpiczakowi przy mniejszej toksyczności niż przy pełnym przeszczepie allogenicznym. Jednakże, chociaż reakcje przeszczep-przeciw-szpiczakowi okazały się obiecujące, z odsetkiem odpowiedzi sięgającym aż 84 % w przypadku pierwszej serii 32 chorych, to ryzyko pozostało wysokie, z doniesieniami o obecności choroby związanej z pokaźną ostrą (45 %) i przewlekłą (55 %) reakcją przeszczep przeciw gospodarzowi.

Zalecenia

- a. W związku z wysokim ryzykiem, aktualnie rzadko zaleca się stosowanie konwencjonalnego w pełni zgodnego przeszczepu alogenicznego, jako strategii początkowej.
- b. „Mini-alloprzeszczep” stanowi obiecujący nowy sposób podejścia, który wymaga dalszej oceny, jako część dobrze zaplanowanych badań klinicznych.
- c. Przeszczepy bliźniacze lub syngeniczne są rzadko stosowaną opcją, która jest procedurą bezpieczną z dobrymi wynikami leczenia i zalecaną, gdy możliwe jest uzyskanie przeszczepu bliźniaczego.

TABELA 11 Terapia wysoko-dozowana: korzyści i ujemne strony leczenia

TYP	KORZYŚCI	STRONY UJEMNE
Pojedynczy przeszczep autologiczny	<ul style="list-style-type: none"> • 50 % doskonałych remisji • co najmniej tak dobry jak terapia standardowa odnośnie przeżywalności całkowitej i prawdopodobnie lepszy u chorych z wysokim stężeniem β2-mikroglobuliny. • podstawowa strategia osiągania prawdziwych remisji lub wyleczeń długoterminowych • nowe przygotowawcze schematy terapeutyczne być może będą mogły wywołać prawdziwą remisję całkowitą 	<ul style="list-style-type: none"> • ilość nawrotów podobna jak przy chemioterapii standardowej • bardziej toksyczne i kosztowne • nie są jasno określone pacjenci, którzy zdecydowanie odniosą korzyść z przeszczepu. • dalej wymagane leczenie podtrzymujące (np. interferon, prednizon, szczepionka)
Podwójny przeszczep autologiczny	<ul style="list-style-type: none"> • tak samo jak pojedynczy • uaktualnione w roku 2002 dane francuskie wskazują na korzyści w przeżywalności w podgrupach chorych 	<ul style="list-style-type: none"> • jak na razie brak wyraźnych korzyści <i>versus</i> przeszczep pojedynczy • dużo bardziej toksyczny i kosztowny <i>versus</i> przeszczep pojedynczy
Tradycyjny przeszczep allogeniczny	<ul style="list-style-type: none"> • brak ryzyka zanieczyszczenia komórek szpiku/stem komórkami szpiczaka • możliwa reakcja przeszczep przeciw szpiczakowi dla wydłużenia remisji 	<ul style="list-style-type: none"> • nawet w przypadku rodzeństwa identycznego pod względem HLA, istotne ryzyko wczesnych powikłań, a nawet zgonu (25-30 %) • duże ryzyko powikłań • ograniczone do wieku < 55 r.ż. • bardziej toksyczny i kosztowny niż

		przeszczep autologiczny
„Mini-alloprzeszczep”	<ul style="list-style-type: none"> • mniej toksyczna forma przeszczepu allogenicznego • chemioterapia przygotowawcza zazwyczaj dobrze tolerowana • prowadzi do reakcji przeszczep przeciw szpiczakowi • ryzyko śmiertelności początkowej jest niskie (1-3 %) 	<ul style="list-style-type: none"> • nie podaje się chemioterapii przeciw-szpiczakowej • ciągle powoduje chorobę związaną z reakcją przeszczep przeciw gospodarzowi • wciąż niejasne są pełne korzyści
Przeszczep bliźniaczy	<ul style="list-style-type: none"> • brak ryzyka zanieczyszczenia szpiczakiem przeszczepianych komórek • dużo mniej ryzykowny niż przeszczep allogeniczny 	<ul style="list-style-type: none"> • brak reakcji przeszczep przeciw szpiczakowi • konieczność pozyskania identycznego bliźniaka w wieku < 55 r.ż.

Radioterapia

Wykorzystanie radioterapii stanowi ważny sposób leczenia chorych na MM. U pacjentów z ciężkimi zmianami miejscowymi, takimi jak zniszczenie kości, bardzo silny ból i/lub ucisk na nerwy lub rdzeń kręgowy, napromienianie miejscowe może być wysoce skuteczne. Niekorzystną sytuacją jest tutaj fakt, iż radioterapia trwale uszkadza prawidłowe komórki macierzyste szpiku kostnego w okolicach napromieniania. W związku z tym powinno unikać się radioterapii szeroko-półowej obejmującego duże ilości prawidłowego szpiku kostnego. Generalną strategią w MM jest zastosowanie chemioterapii celem opanowania postępu choroby, ograniczając jedynie do miejscowej radioterapii okolice kości z dużą osteolizą.

- **Napromienianie całego ciała (TBI)** – stosować można napromienianie całego ciała lub sekwencyjne napromienianie połowy ciała, jako część całkowitej strategii terapii wysoko-dozowanej z przeszczepem i/lub w postępowaniu w nawrocie choroby opornej. Choć stosowano je w przeszłości, jako schemat przygotowawczy do przeszczepu, jednak ostatnie badania wykazały brak dodatkowych korzyści i niestety zwiększoną toksyczność. Z tego też powodu nie zaleca się w dalszym ciągu TBI, jako części schematów przygotowawczych. U pacjentów z nawrotami MM można zastosować sekwencyjne napromienianie połowy ciała w celu tymczasowego opanowania choroby. Jest to rzadko skuteczne na długo, szczególnie u chorych z agresywnym, czynnym szpiczakiem mnogim. Ujemną stroną jest fakt, iż napromienianie szerokiego pola niszczy prawidłowy szpik kostny i utrudnia lub całkowicie uniemożliwia zastosowanie innych opcji terapeutycznych po tym sposobie terapii choroby.

Leczenie podtrzymujące

- **Interferon alfa** – w ciągu ostatnich ponad 15 lat, wielu badaczy oceniło wydajność interferonu w roli leku przedstawianego jako wydłużającego remisję osiągalną przy zastosowaniu terapii standardowej lub wysoko-dozowanej. Uzyskano sprzeczne wyniki, jednak obserwowano niewielką korzyść w wydłużaniu remisji. Korzyść wyniosła jedynie około 10-15 % pod względem przedłużenia remisji i czasu przeżycia. W badaniach klinicznych ciężko udowodnić różnice wielkości 10-15 % (np. 6-9 miesięcy). Aktualnie prowadzone badania obejmują ocenę wpływu podawanego interferonu alfa ze wstępną chemioterapią i połączenia interferonu alfa z różnorodnością leków, takich jak deksametazon lub IL-2, w celu podtrzymania remisji. Stosowanie interferonu alfa

powinno być zindywidualizowane i utrzymywać równowagę pomiędzy potencjalnymi korzyściami i potencjalnymi efektami ubocznymi, kosztami i niedogodnościami. Większość badaczy sądzi, iż interferon alfa ma pewną, (choć niewielką) rolę w leczeniu szpiczaka.

- **Prednizon jako leczenie podtrzymujące** – Znalezienie terapii, która może wydłużyć remisję i przeżywalność w szpiczaku mnogim bez narażania na szwank jakości życia było trudne, jak w przypadku interferonu alfa. Jednak nowe badania poparły wcześniejsze obserwacje z lat 80-tych, iż prednizon jest skutecznym lekiem stosowanym jako podtrzymanie remisji i prawdopodobnie lepszym od interferonu alfa. Prednizon podawany trzy razy w tygodniu (np. dawka początkowa 50 mg) wykazuje możliwą do przyjęcia toksyczność i może wydłużać zarówno remisję, jak i czas przeżycia. Szczególną korzyścią jest to, że pacjenci mogą przyjmować prednizon przez kilka lat bez rozwoju oporności. Wymagana jest ostrożność w związku z długoterminowymi skutkami ubocznymi i zazwyczaj konieczne są zmniejszenia dawek.
- **Talidomide** – wiele danych wskazuje, iż lek ten powinien być podawany „solo” lub w kombinacji z dexametazonem po terapii wysoko-dozowanej celem utrzymania trwałej remisji. Jednak jak na razie nie jest znana optymalna dawka leku. Polineuropatia oraz problemy zakrzepowo-zatorowe to efekty uboczne stosowania talidomidu, które nadal ograniczają jego szersze użycie.

Leczenie podtrzymujące

- **Erytropoetyna** (np. Aranesp lub Neorecormon) jest hormonem pochodzenia naturalnego dostępnym obecnie dzięki technikom inżynierii genetycznej. Erytropoetynę podaje się w celu poprawy stężenia hemoglobiny u chorych z uporczywą niedokrwistością. Wstrzyknięcia erytropoetyny (np. 500 µg Aranesp 1x na trzy tygodnie podskórnie) mogą radykalnie podnosić stężenia hemoglobiny i znacząco poprawiać jakość życia pacjentów. Powinno się to rozważyć zdecydowanie u chorych z uporczywą niedokrwistością. Leczenie erytropoetyną należy kontynuować tylko u pacjentów wykazujących wyraźne pozytywne efekty. W celu osiągnięcia maksymalnych korzyści konieczna może być także suplementacja żelaza.
- **Bisfosfoniany** – Bisfosfoniany to substancje wiążące się z powierzchnią uszkodzonych komórek w kościach u chorych ze szpiczakiem mnogim. Wiązanie to hamuje toczącą się destrukcję kości, może poprawić szanse wyleczenia uszkodzonych kości i przywrócić optymalną gęstość oraz wytrzymałość szkieletu. Randomizowane badania, w którym wykorzystano kwas pamidronowy (Aredia) wykazały szczególną korzyść u chorych odpowiadających na chemioterapię. Aktualnie zaleca się stosowanie leczenia bisfosfonianami, jako dodatkowy środek u pacjentów ze szpiczakiem, którzy mają problemy kostne. Obecnie dostępne są inne bisfosfoniany, w tym klodronian (Bonafos), forma doustna stosowana w Europie w leczeniu szpiczaka i kwas zoledronowy (Zometa), zatwierdzony kilka lat temu w Stanach Zjednoczonych i Europie, jako leczenie zarówno hyperkalcemii, jak i choroby kości. Kilka nowych bisfosfonianów jest w trakcie badań klinicznych. Ostatnio doniesiono o podwyższonym ryzyku wystąpienia martwicy kości szczęki (*osteonecrosis of the jaw*) u chorych leczonych bisfosfonianami (szczególnie Zometą). Konieczne zabiegi stomatologiczne powinny być dokonywane przed

rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami, albo co najmniej po kilku miesięcznej przerwie w ich stosowaniu.

- **Antybiotyki** – Zakażenia stanowią powszechny i nawracający problem u chorych na MM. Wymagana jest strategia starannego leczenia zakażeń. Przy podejrzeniu czynnego zakażenia powinno się natychmiast wdrażać antybiotykoterapię. Kontrowersyjne jest profilaktyczne stosowanie antybiotyków. Zapobiegawcze stosowanie antybiotyków może zwiększać szanse wytworzenia oporności na antybiotyki, ale może również zmniejszać szanse nawracających powikłań infekcyjnych. Ostatnie badanie porównawcze wykazało korzyści z profilaktycznego stosowania antybiotyków w przebiegu 2 pierwszych miesięcy chemioterapii indukcyjnej. Stosowanie wysokich dawek immunoglobulin może być wymagane u chorych z ostrymi i ciężkimi zakażeniami nawracającymi. GM-CSF może być pomocny w celu poprawienia liczby krwinek białych przy próbie przezwyciężenia powikłań zakaźnych. Stosowanie G-CSF lub GM-CSF pomocne jest w fazie odbudowy hematologicznej następującej po przeszczepieniu szpiku kostnego lub komórek macierzystych. G-CSF i GM-CSF stosuje się także w pozyskiwaniu komórek macierzystych.

Postępowanie w chorobie odpornej na leczenie

Częstym problemem w szpiczaku mnogim jest nawrót występujący po okresie około 1-3 letniej remisji. Chociaż leczenie podtrzymujące interferonem alfa lub prednizonem może być korzystne w wydłużaniu okresu remisji, to nieuchronnie następujący nawrót wymaga ponownej chemioterapii indukcyjnej.

W przypadku wystąpienia nawrotu po trwającej, co najmniej 6 miesięcy do 1 roku remisji, strategią początkową powinno być ponowne zastosowanie terapii wywołującej remisję. W przybliżeniu około 50 % pacjentów osiągnie drugą remisję po tym samym leczeniu, które wywołało pierwszą odpowiedź. Szczególnie jest to prawdziwe w odniesieniu do chorych, którzy byli w remisji przez ponad rok następujący po początkowej próbie indukcji. Na przykład, pacjent, który otrzymał MP i wszedł w remisję na dwa lata, może ponownie otrzymać indukcję MP. Jeżeli remisja trwała krócej niż sześć miesięcy, zwykle wymagany będzie jakiś inny, alternatywny rodzaj terapii. W tej sytuacji istotnym przedmiotem rozważań jest zastosowanie cyklu VAD lub terapii opartej o podanie Velcade bądź Talidomid. Jeżeli schemat VAD nie okaże się skuteczny, to właściwe może być połączenie VAD z jakimś nowym lekiem, takim jak np.: PSC 833 (dla pokonania oporności wielolekowej) lub Doxil (adriamycyna długo-działająca). Ważne jest by pamiętać, iż dostępne są różnorodne protokoły chemioterapii pojedynczej lub łączonej, stosowane w leczeniu choroby nawracającej i odpornej. Na przykład, jeżeli nawrót choroby wiąże się z rozwojem jednego lub dwóch uszkodzeń kości, to zadowalającym sposobem leczenia nawrotu może być napromienianie okolicy zajętej przez chorobę kości. W sytuacji nawrotu uogólnionego, bardzo przydatne do opanowania progresji choroby może być zastosowanie deksametazonu jako leku pojedynczego. Stosowanie deksametazonu, jest atrakcyjne, ponieważ można go podawać doustnie i nie wywołuje on znaczących skutków ubocznych, takich jak wypadanie włosów lub cytopenia obwodowa.

Kolejną ważną kwestią jest to, że nawrót występujący po terapii wysoko-dozowanej połączonej z przeszczepem, w wielu przypadkach, wykazuje podobny schemat do nawrotu następującego po bardziej standardowych sposobach podejścia. Można osiągnąć drugą i czasami trzecią remisję następowo do nawrotu po przeszczepie szpiku. Obecnie niejasnym jest, czy druga terapia wysoko-dozowana z przeszczepieniem stanowi najwłaściwsze podejście w przeciwieństwie do niektórych innych sposobów podejścia chemioterapii nisko-

dawkowej. Zespół z Royal Marsden Hospital w Londynie osiągnął wyśmienite wyniki przy zastosowaniu drugiej lub trzeciej tury wysokich dawek melfalanu u chorych leczonych od wczesnych do połowy lat 80-tych. Należy odnotować, że w tej samej populacji pacjentów, zespół z Royal Marsden wykazał, że leczenie podtrzymujące interferonem alfa następujące po terapii wysoko-dozowanej wydłuża jakość i okres trwania remisji.

W momencie pierwszego rozpoznania wymagane mogą być liczne nagłe procedury, w tym dializa, plazmafereza, leczenie chirurgiczne i napromienianie w celu zmniejszenia ucisku na nerwy, rdzeń kręgowy lub inne kluczowe narządy. W początkowej opiece nad chorymi niezbędne jest leczenie bólu. Może być to trudne przed osiągnięciem wstępnego opanowania choroby. Nie istnieją żadne powody, dla których pacjenci mieliby cierpieć z powodu dużego, trwającego bólu, w obliczu szerokiego zakresu dostępnych nowych leków. U części pacjentów i/lub lekarzy, istnieje może niechęć do wprowadzenia w życie procedur pełnej kontroli bólu, z powodu obaw przed uzależnieniem. Opanowanie bólu powinno zawsze stanowić pierwszy priorytet. Zmniejszając ruchy i ból, aparat ortopedyczny lub gorset mogą pomóc w stabilizacji kręgosłupa lub innych okolic. Umiarkowane ćwiczenia fizyczne są również ważne dla odzyskiwania wytrzymałości kości i możliwości poruszania się oraz mogą pomóc w całkowitej redukcji bólu.

Wspomniany wcześniej Velcade (bortezomib) zabija komórki szpiczaka mnogiego, jednakże długotrwała ekspozycja tkanek na ten lek wiąże się z toksycznością ogólnoustrojową i rozwojem oporności na leczenie. Dla pokonania oporności na bortezomib podstawowe znaczenie ma poznanie odpowiedzialnego za nią mechanizmu. Grupa Kennetha Andersona z USA wykazała, że oporność na chemioterapię w komórkach szpiczaka mnogiego pojawia się z powodu:

- nadmiernej ekspresji glikoproteiny P,
- białek przeciw-apoptotycznych (takich jak Bcl2 lub inhibitory białek apoptozy),
- indukowanych przez leki defektów apoptotycznych szlaków sygnałowych, takich jak te działające w mitochondriach lub siateczce śródplazmatycznej,
- zwiększonej ekspresji receptorów czynników wzrostu i związanych z nimi szlaków sygnałowych,
- interakcji pomiędzy komórkami szpiczaka mnogiego i mikrośrodowiskiem szpiku kostnego gospodarza.

Przypuszcza się, że rozwój oporności na bortezomib może być wypadkową działania wielu różnorodnych czynników. Wyniki badań profilu genetycznego chorych na szpiczaka mnogiego opornego na chemioterapię i badań proteomicznych wykonanych z zastosowaniem bortezomibu oraz innych leków przeciw szpiczakowi mnogiemu, skłaniały do łączenia leków w celu zabicia opornych na leczenie komórek nowotworowych. Badania *in vitro* wykazały, że połączenie bortezomibu z innymi lekami konwencjonalnymi, takimi jak deksametazon, doksorubicyna, melfalan lub mitoksantron, wywołuje addytywną i (lub) synergistyczną aktywność przeciw-szpiczakową. W innych badaniach wykazano, że łączne zastosowanie bortezomibu i nowych leków (takich, jak revlimid lub triterpenoid – CDDO-imidazolid) powoduje, że ich działanie przeciw szpiczakowi mnogiemu jest synergistyczne, w tym – w komórkach chorych opornych na leczenie bortezomibem). Stanowiło to podstawę opracowania protokołów klinicznych uwzględniających ten schemat leczenia. Stosowanie terapii skojarzonej umożliwia zmniejszenie skutków ubocznych podawania toksycznych leków oraz pokonanie i (lub) uniknięcie pojawienia się oporności lekowej.

W wielośrodowym badaniu SUMMIT 35% chorych, uprzednio poddawanych intensywnej chemioterapii z powodu nawrotu szpiczaka mnogiego i (lub) jego oporności na leczenie, odpowiedziało na monoterapię bortezomibem, a niepożądane objawy uboczne były możliwe do opanowania. Zastosowanie dodatkowo deksametazonu poprawiało rezultaty leczenia u chorych z sub-optymalnymi odpowiedziami na bortezomib. Było to

najprawdopodobniej wynikiem podobnego (hamującego), addytywnego działania tych leków na komórki szpiczaka mnogiego. Na możliwość takiego działania wskazują wyniki badań wykonanych *in vitro*.

Obecnie wykonywane są badania, w których ocenia się przeciwnowotworową aktywność bortezomibu stosowanego w połączeniu z melfalanem, pegylowaną doksorubicyną liposomalną (Doxilem) i talidomidem. Wstępne dane wskazują na to, że aktywność przeciwnowotworowa bortezomibu jest istotnie zwiększona, gdy jest on stosowany w połączeniu z innymi lekami oraz, że ogólnoustrojowe działanie toksyczne łącznie stosowanych leków jest możliwe do opanowania. Zakończone niedawno badania dostarczają także danych o białkach, które powodują oporność komórek szpiczaka mnogiego na bortezomib. Analiza mikromacierzy wykazała duże stężenia RNA dla białka szoku cieplnego 27 (ang. *heat shock protein 27* – Hsp27) w komórkach DHL4 w porównaniu ze stężeniem RNA Hsp27 w komórkach DHL6. Hamowanie Hsp27 w wyniku zastosowania strategii antysensownej, wywołuje wrażliwość na bortezomib w komórkach DHL4, natomiast nadmierna ekspresja Hsp27 typu dzikiego sprawia, że wrażliwe na bortezomib komórki DHL6 stają się na niego odporne. Dane te stanowią dowód, że Hsp27 powoduje oporność na bortezomib. Duże stężenia Hsp27 stwierdzono także w komórkach szpiczaka, pozyskanych od chorych opornych na leczenie bortezomibem. Konieczne są dalsze badania dla ustalenia, czy hamowanie Hsp27 z zastosowaniem specyficznych dla stopnia klinicznego inhibitorów nasila działanie bortezomibu przeciw szpiczakowi mnogiemu i pokonuje oporność lekową. Wyniki wykonanych dotychczas badań wskazują na to, że w celu zahamowania wzrostu komórek szpiczaka mnogiego należy ukierunkować działanie na p38MAPK – nadrzędny aktywator Hsp27. Wykazano, że inhibicja p38MAPK nasila aktywność bortezomibu przeciw tym komórkom szpiczaka mnogiego. Opracowano już protokół kliniczny, uwzględniający stosowanie inhibitora p38MAPK z bortezomibem w leczeniu chorych na szpiczaka mnogiego.

Wykonano badania pierwszej fazy, w których oceniano stopień zahamowania proteasomów przez bortezomib u chorych na szpiczaka mnogiego (materiałem pobranym do analizy były próbki krwi i tkanek). Na podstawie wyników tych badań stwierdzono między innymi, że:

- bortezomib powodował zahamowanie proteasomów,
- przedłużone stosowanie bortezomibu nie zmieniało wrażliwości proteasomów na ten lek),
- bortezomib stosowany w dawkach prowadzących do zahamowania proteasomów do 80% wartości wyjściowych był dobrze tolerowany przez chorych.

Do rozwoju oporności lekowej (w wielu typach komórek) przyczyniają się, również białka z rodziny Bcl2. Wykazano, że ekspresja Bcl2 jest czynnikiem zmniejszającym apoptozę wywoływaną przez bortezomib w komórkach szpiczaka mnogiego. Zwiększona ekspresja inhibitorów białek apoptozy, takich jak XIAP (ang. *X-linked inhibitor of apoptosis*), także może przyczyniać się do oporności na bortezomib. Trwają badania przedkliniczne, w których stosuje się różne leki lub swoiste inhibitory biochemiczne, które hamują czynność tych białek i wywołują tym samym apoptozę nawet w opornych na leki komórkach szpiczaka mnogiego. Inhibicja proteasomów to istotna strategia terapeutyczna w leczeniu nawrotów szpiczaka mnogiego oraz szpiczaka mnogiego opornego na uprzednio stosowane leczenie. Inhibitor proteasomów – bortezomib – jest pierwszym od ponad dekady lekiem zatwierdzonym przez FDA do leczenia tej choroby. Trwają badania, w których ocenia się rezultaty stosowania bortezomibu łącznie z innymi chemioterapeutykami, aby opracować nowe, jeszcze bardziej skuteczne strategie leczenia szpiczaka mnogiego.

Nowe sposoby leczenia

Większość nowych sposobów leczenia dostępnych jest w warunkach badań klinicznych w ośrodkach specjalistycznych. W Tabeli 12 wymieniono fazy badania klinicznego.

TABELA 12 Fazy badania klinicznego

I	Wczesne badania w celu oceny tolerancji i toksyczności dla pacjenta.
II	Dalsze badania w celu oceny efektywności leczenia dla wybranej dawki i schematu.
III	Porównanie nowego leczenia z uprzednim sposobem (sposobami) leczenia w celu określenia czy nowe leczenie jest lepsze.
IV	Przeprowadzane zazwyczaj po uzyskaniu zgody FDA w celu oszacowania opłacalności, wpływu na jakość życia i innych kwestii porównawczych.

Do badań klinicznych wchodzi cały zakres leków, obejmujący spektrum od środków chemioterapii konwencjonalnej (np. Doxil) do cytokin (np. AvastinTM: anty-VEGF), środków biologicznych (np. betatyna), nowych leków (Velcade, Revlimid, Trisenox) oraz strategii terapii genowej i szczepionki.

- **Talidomid i analogi** – W roku 1999 stało się jasne, że talidomid jest czynnym lekiem przeciw-szpiczakowym. W początkowych badaniach w Little Rock wykazano aż 25 % odsetek odpowiedzi (> 50 % regresji) u pacjentów ze szpiczakiem opornym na leczenie przeważnie po podwójnym przeszczepieniu. Problemem była pokaźna toksyczność przy stosowaniu protokołu z szybkim zwiększaniem dawki, poczynając od 200 mg/dzień do 800 mg/dzień lub większych, w ciągu 6 tygodni. Kilkanaście innych zespołów potwierdziło skuteczność talidomidu u pacjentów z nawrotami. Durie i wsp. w Los Angeles wykazali, że dawkowanie w wysokości 50 mg – 400 mg (mediana 200 mg) było równie skuteczne przy znacznie zmniejszonej toksyczności. Obecnie prowadzone są nowe badania mające na celu ocenę stosowania w połączeniu (np. plus deksametazonem i/lub klarytromycyna) zarówno jako pierwszy rzut, jak i podtrzymywanie. W fazę badań klinicznych wchodzi nowe analogi: Revlimid jak i swoiste leki przeciw-angiogenne (np. AvastinTM - inhibitory kinazy tyrozynowej dla VEGF).
- **Nowe sposoby leczenia choroby kości** – Ponieważ zniszczenie kości stanowi główną przyczynę inwalidztwa pacjentów ze szpiczakiem mnogim, to szczególnie zachęcające jest pojawienie się nowych leków. Obecne bisfosfoniany działają dobrze, jednak dla pacjentów ze szpiczakiem dostępne są aktualnie coraz nowsze, silne leki z tej grupy. Istnieje oczywiście nadzieja, że poprawią one nie tylko proces gojenia kości, ale w dodatku przyczynią się do spowolnienia wzrostu patologicznych komórek w szpiku kostnym (tj. mają dodatkowo działanie przeciw-nowotworowe). Wprowadza się także nową technikę zwaną vertebroplastyką, która może przynosić korzyści u chorych ze szpiczakiem. Procedura ta obejmuje wstrzyknięcie plastycznego cementu do wewnątrz kompresyjnie złamanego trzonu kręgu w kręgosłupie w ramach starań przywrócenia prawidłowej wytrzymałości i budowy u pacjentów upośledzonych przez utratę wzrostu i krzywizny kręgosłupa. Wstępne wyniki są zachęcające. Prowadzone są badania mające na celu ocenę, czy statyny (leki obniżające stężenie cholesterolu) mogą poprawić odbudowę kości.

- **Nowe leki chemioterapeutyczne** – Do terapii szpiczaka mnogiego wprowadzono kilka nowych leków chemioterapeutycznych. W hiszpańskim badaniu ciekawie zapowiadała się Vinorelbina (Navelbine) połączona z deksametazonem u chorych, u których planowano uzyskać remisję, gdy zawiodły chemioterapia standardowa i wysoko-dozowana. Podobnie, Taxol® i Taxotere® (dwa „taksoidy”, pierwotnie pochodzące z cisa), tak jak również Topotecan, lek blokujący metabolizm w komórkach lekoopornych, wykazały obiecującą aktywność w szpiczaku mnogim opornym na leczenie. Kontynuowanych jest kilka badań nad PSC 833, lekiem pomagającym przełamać wielolekową oporność przy protokołach VAD i VAMP. Wystąpiły odpowiedzi u pacjentów opornych na VAD i VAMP, chociaż całkowity wpływ takiej terapii pozostaje wciąż do zbadania. W badaniach klinicznych nadal jest również Doxil- liposomalna postać adriamycyny.
- **Leki biologiczne** – Obiecującymi środkami biologicznymi wchodzącymi w fazę badań klinicznych są betatyna i interleukiny 2 i 12, które to wszystkie wykazywały korzyści w badaniach klinicznych i wczesnych próbach na pacjentach.
- **Przeszczep** – Prowadzone są liczne badania celem poprawy wyników leczenia terapią wysoko-dozowaną z następowym przeszczepieniem komórek macierzystych szpiku kostnego. Strategie obejmują nowe leki, różne ich dawkowanie i zwiększenie komórek odpornościowych poprzez infuzje limfocytów.
- **Szczepionki** – Duże zainteresowanie skupiło się na nasilaniu naturalnej odporności przeciw szpiczakowi poprzez stosowanie szczepionek. W jednym z typów, zastosowanie własnych komórek chorego (komórek dendrytycznych) ustawia układ odpornościowy przeciwko dokładnej („idiotypowej”) swoistości szpiczaka. W innym typie, będącym w trakcie rozwoju, stosuje się DNA połączone ze stymulatorem odporności w celu swoistego nasilenia odpowiedzi immunologicznej przeciw szpiczakowi. Czas pokaże, czy szczepionki pomogą opóźnić ponowny wzrost szpiczaka.
- **Inne** – Całkowicie nowym sposobem podejścia jest rozważenie strategii skierowanych przeciwko potencjalnym przyczynom szpiczaka mnogiego (możliwe leczenie lub prewencja). Chociaż przyczyna szpiczaka dalej nie jest jasno określona, to możliwe czynniki obejmują: wirusy, ekspozycję na substancje toksyczne oraz stres. Leczenie „przeciw-wirusowe” mogłoby okazać się użyteczne w zmniejszaniu częstości wywoływania szpiczaka, podobnie jak wysiłki w celu redukcji stresu. Zmniejszenie i/lub eliminacja potencjalnych ekspozycji na substancje toksyczne (np. pestycydy) stanowią oczywiście strategie prewencji długoterminowej.

Piśmiennictwo

- Bataille R, Harousseau JL. Multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 1997; 336: 1657-1664.
- Mehta J, Singhal S, eds. *Myeloma*, Dunitz M. Taylor and Francis Group, 2002: ISBN 1-901865-50-9
- Gahrton G, Durie BGM, Samson DM. *Multiple Meloma and Related Disorders*. Oxford University Press 2004 ISBN: 0-89603-706-1
- Berenson James R. *Biology and Managemet of Multiple Myeloma*. Human Press. 2004 ISBN 0-89603-706-1
- Kyle RA. History of multiple myeloma. In: *Neoplastic Diseases of the Blood*, 3rd edition. (Wiernik PH, Canellos GP, Kyle RA, Schiffer CA, eds). New York: Churchill Livingstone, 1996.
- Kyle RA. History of multiple myeloma. In: *Neoplastic Diseases of the Blood*, 2nd edition. (Wiernik PH, Canellos GP, Kyle RA, Schiffer CA, eds). New York: Churchill Livingstone, 1991: 325-32.
- Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 23-47.
- Schwartz GG. Multiple myeloma: clusters, clues, and dioxins. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1997; 6: 49-56.
- Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr. *Cancer Epidemiology and Prevention*, 2nd edn. New York: Oxford University Press; 1996: 946-970.
- Herrington LJ, Weiss NS, Olshan AF. The epidemiology of myeloma. In: *Myeloma Biology and Management* (Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA eds.). Oxford, England, Oxford University Press: 1995: 127-168.
- Rosen LS, Gordon D, Antonio BS i wsp. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double blind, comparative trial. *Cancer J*. 2001; 7: 377-387.
- Major P i wsp. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomised, controlled clinical trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2001; 19, 558-67.
- Berenson J i wsp.. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma reduces skeletal events. *Journal of Clinical Oncology*. 1998; 16: 593-602.
- McCloskey EV i wsp.. A randomised trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. *British Journal of Haematology*. 1998; 100: 317-25.
- Mundy GR, Yoneda T. Bisphosphonates as anticancer drugs. *New England Journal of Medicine*. 1998; 339: 398-400.

- Berenson J i wsp.. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 1996; 334: 488-493.
- Bataille R i wsp. Mechanism of bone destruction in multiple myeloma. The importance of an unbalanced process in determining the severity of lytic bone disease. *Journal of Clinical Oncology*. 1989; 7: 1909.
- Durie BGM, Salmon SE, Mundy GR. Relation of osteoclast activating factor production to extent of bone disease in multiple myeloma. *British Journal of Haematology*. 1981; 47: 21-26.
- Jaksic W, Trudel S, Chang H i wsp. Clinical outcomes in t(4;14) multiple myeloma: a chemotherapy sensitive disease characterized by rapid relapse and alkylating agent resistance *JCO* 2005; 23 (28): 7069-73.
- Dewald GW, Therneau T I wsp. Relationship of patient survival and chromosome abnormalities detected in metaphases and/or interphase cell at diagnosis of myeloma, *Blood*, 2005; 106 (10): 3553-8.
- Konigsberg R, Zojer N, Ackermann J i wsp.. Predictive role of interphase cytogenetics for survival of patients with multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2000; 18: 804-812.
- Durie BGM i wsp.. Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma. *Epidemiology and Biology of Multiple Myeloma*. New York: Springer-Verlag, 1991: 137-41.
- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *New England Journal of Medicine*. 2002; 346: 564-569.
- Weber DM i wsp.. Prognostic features of asymptomatic multiple myeloma. *British Journal of Haematology*. 1997; 97: 810-4.
- Greipp PR, Durie BGM i wsp. International staging system for multiple myeloma, *JCO*, 2005; 23 (15): 3412-20.
- Kyle RA, Greipp PR. Smoldering multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 1980; 302: 1347-49.
- Facon T i wsp.. Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum β 2-microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy. *Blood* 2001; 97: 1566-71.
- Zojer N i wsp. Deletion of 13q14 remains an independent prognostic variable in multiple myeloma despite its frequent detection by interphase fluorescence in situ hybridisation. *Blood* 2001; 95: 1925-30.
- Bataille R, Boccadoro M, Klein B i wsp. C-reactive protein and β 2-microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood*. 1992; 80: 733-7
- Durie BGM, Stock-Novack D, Salmon SE i wsp. Prognostic value of pre-treatment serum B2 micro-globulin in myeloma: a Southwest Oncology Group study. *Blood*. 1990; 75: 823-30.

- Greipp PR i wsp. Value of β 2-microglobulin level and plasma cell labeling indices as prognostic factors in patients with newly diagnosed myeloma. *Blood*. 1988; 72: 219-23.
- Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer*. 1975; 36: 842-54.
- Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *Journal of Clinical Oncology*. 1998; 16: 3832-42.
- Alexanian R i wsp. Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood*. 1992; 80: 887-90.
- MacLennan ICM i wsp. for the MRC Working Party on Leukaemia in Adults. Combined chemotherapy with ABCM versus melphalan for treatment of myelomatosis. *Lancet*. 1992; 339: 200-5.
- Alexanian R, Barlogie B, Tucker S. VAD-based regimens as primary treatment for myeloma. *American Journal of Hematology*. 1990; 33: 86-9.
- Alexanian R i wsp.. Treatment for multiple myeloma: combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *Journal of the American Medical Association*. 1969; 208: 1680-5.
- Alexanian R, Dimopoulos M. The treatment of multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 1994; 330: 484-9.
- Buzaid AC, Durie BGM. Management of refractory myeloma – a review. *Journal of Clinical Oncology* 1988; 6: 889-905.
- Blade J, Esteve J. Viewpoint on the impact of interferon in the treatment of multiple myeloma: benefit for a small proportion of patients? *Med Oncology*. 2000; 77-84.
- Mandelli F i wsp. Maintenance treatment with alpha-2b recombinant interferon significantly improves response and survival duration in multiple myeloma patients responding to conventional induction chemotherapy. Results of an Italian randomized study. *New England Journal of Medicine*. 1990; 322: 1430.
- Ludwig H, Fritz E, Kotzmann H i wsp. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 1990; 322: 1693-9.
- Musto P i wsp. Clinical results of recombinant erythropoietin in transfusion-dependent patients with refractory multiple myeloma: role of cytokines and monitoring of erythropoiesis. *European Journal of Haematology*. 1997; 58: 314-19.
- Martinelli G, Terragna C, Zamagni E i wsp. Molecular remission after allogeneic or autologous transplantation of hematopoietic stem cells for multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2000; 18: 2273-81.
- Desikau KR, Barlogie B, Sawyer J i wsp. Results of high dose therapy for 1000 patients with multiple myeloma: durable complete remissions and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities. *Blood*. 2000; 95: 4008-4010.

- Barlogie B, Jagannath S, Desikau KR i wsp. Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 1999; 93: 55-65.
- Cunningham D i wsp. A randomized trial of maintenance interferon following high-dose chemotherapy in multiple myeloma: long-term follow-up results. *British Journal of Haematology*. 1998; 102: 495-502.
- Mehta J, Powles RL. Autologous blood and marrow transplantation. In: *Leukaemia and Associated Diseases*. (Whittaker JA, Holmes JA, eds). Oxford: Blackwell Science, 1998; 455-81.
- Fermaud JP, Ravaud P, Chevert S i wsp. High dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: upfront or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood*. 1998; 92: 3131-3136.
- Attal M, Harousseau JL, Stoppa A-M i wsp. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 1996; 335: 91-97.
- Gore ME, Viner C, Meldrum M. Intensive treatment of multiple myeloma and criteria for complete remission. *Lancet*. 1989; 14: 879.
- McElwain TJ, Powles RL. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet*. 1983; 2: 822.
- Maloney DG, Sahebi F, Stockerl-Goldstein KE i wsp. Combining an allogeneic graft-vs-myeloma effect with high dose autologous stem cell rescue in the treatment of multiple myeloma [abstract]. *Blood*. 2001; 98 (11, pt 1): 435a Abstract 2063.
- Gahrton G i wsp. Progress in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2000; 25 (suppl. 1): S54.
- Bensinger WI, Buckner CD, Anasetti C i wsp. Allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma: an analysis of risk factors on outcome. *Blood*. 1996; 88: 2787-2793.
- Bensinger WI, Demirer T, Buckner CD i wsp. Syngeneic marrow transplantation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 1996; 18: 527-31.
- Durie BGM, Gale RP, Horowitz MM. Allogeneic and twin transplants for multiple myeloma: an IBMTR analysis. *Multiple myeloma. From biology to therapy. Current concepts*. INSERM, Mulhouse, 24-26 October, 1994 (abstract).
- Samson, D. The current position of allogeneic and autologous BMT in multiple myeloma. *Leukemia and Lymphoma*. 1992; 7: 33.
- Gahrton G, Tura S, Ljungman P i wsp. Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 1991; 325: 1267.
- Oken M, Pomeroy C, Weisdorf D i wsp. Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma. *American Journal of Medicine*. 1996; 100: 624-28.

- Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematology*. 1995; 32: 45-59.
- Chapel HM, Lee M, Hargreaves R i wsp. Randomized trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. *Lancet*. 1994; 343: 1059-1063.
- Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA i wsp. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis and chemotherapy. *Arch Internal Medicine*. 1990; 150: 863-69.
- Richardson PG, Barlogie B, Berenson J i wsp. Phase II study of the proteasome inhibitor PS-341 in multiple myeloma patients with relapsed/refractory disease. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2002; 21: 11a.
- Richardson P, Schlossman RL, Hideshima F i wsp. A Phase I study of oral CC5013, an immunomodulatory Thalidomide (Thal) derivative, in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*. 2001; 98: 775a.
- Hussein MA, Mason J, Ravandi F, Rifkin R. A phase II clinical study of arsenic trioxide (ATO) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma; a preliminary report. *Blood*. 2001; 98: 378a.
- Thomas D, Cortes J, O'Brien SM i wsp. R115777, a farnesyl transferase inhibitor (FTI), has significant anti-leukaemia activity in patients with chronic myeloid leukaemia (CML). *Blood*. 2001; 98: 727a.
- Barlogie B, Desikau KR, Eddelman P i wsp. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood*. 1995; 32: 45-59.