



# HISTORIA ZASTOSOWANIA NOWYCH LEKÓW W SZPICZAKU PLAZMOCYTOWYM

Szpiczak plazmocytowy (*plasma cell myeloma* – PCM; syn. szpiczak mnogi, *multiple myeloma* – MM) jest drugim co do częstości występowania nowotworem hematologicznym. Ocenia się, że zapadalność na MM wynosi obecnie około 120 000 przypadków rocznie na świecie. Biorąc pod uwagę medianę wieku wynoszącą ponad 70 lat w momencie rozpoznania i szybkie starzenie się populacji światowej, szacuje się, że w 2050 roku liczba nowych zachorowań wyniesie około 350 000 rocznie. Choć standardyzowane względem wieku wskaźniki zapadalności wyglądają odmiennie w różnych grupach etnicznych, wynosząc od 1,8/100 000 w populacji chińskiej do 11,7/100 000 u mężczyzn z Afryki, to liczby te wskazują, że MM stanowi poważny problem zdrowotny w skali całego świata.

Ocenia się, że w Polsce mamy obecnie 2000-2500 nowych przypadków zachorowań na MM rocznie i ta liczba wciąż się zwiększa. Szpiczak stanowi 1-2% wszystkich nowotworów złośliwych oraz 10-15% nowotworów hematologicznych. Szpiczak plazmocytowy jest chorobą o nieznannej etiologii i dotyczy głównie osób w podeszłym wieku. Mediana wieku chorych, u których wykrywa się MM, wynosi 70 lat. Mniej niż 2% chorych na MM stanowią osoby przed 40. rokiem życia [1]. Szpiczak występuje dwukrotnie częściej u Amerykanów pochodzenia afrykańskiego niż u Amerykanów lub Europejczyków rasy białej. Szpiczaka plazmocyтового rozpoznaje się nieco częściej u mężczyzn niż u kobiet (1,4:1). W tabeli przedstawiono przegląd historyczny dotyczący MM, poczynając od pierwszego opisu choroby do 2019 roku (tab. 1.1).

Szpiczaka plazmocyтового jako jednostkę chorobową opisali Morse i wsp. w 1974 roku na podstawie szczegółowej analizy szczątków kości 4 Indian żyjących w Stanach Zjednoczonych od 200 do 1300 roku [2]. W 1844 roku Solly opisał pierwszy dobrze udokumentowany przypadek MM [3] u 39-letniej kobiety (Sarah Newbury), u której pojawiło się zmęczenie oraz uogólniony ból kości z licznymi złamaniami. Inny, przedstawiony przez McIntyre'a przypadek MM, dotyczył 45-letniego kupca Thomasa Alexandra McBeana. Doktor Watson, lekarz McBeana, zalecił mu leczenie z wykorzystaniem preparatów żelaza i chininy. McBean był badany 30 października 1845 roku przez dr. McIntyre'a, konsultanta ze Szpitala Harley Street. Zbadano moc

.....

**Tabela 1.1.** Zarys chronologiczny przedstawiający historię odkrycia i rozwój leczenia MM od 1844 do 2019 roku

Rok	Historia	Leczenie
1844	Pierwszy udokumentowany opis przypadku	Rabarbar i skórka pomarańczowa (S. Solly)
1845	Odkrycie nieprawidłowego białka w moczu, później nazwanego białkiem Bence'a-Jonesa	Żelazo i chinina (T. Watson)
1889	Otto Kahler opublikował szczegółowy opis kliniczny MM, nazywanego później chorobą Kahlera	
1895	Opis komórek plazmatycznych	
1928	Pierwsze duże badania przypadków MM	
1939	Identyfikacja piku białka w osoczu	
1947		Uretan (N. Alwall)
1956	Korngold i Lipari zauważyli, że białka Bence'a-Jonesa są pokrewne prawidłowym gammaglobulinom surowicy, jak również nieprawidłowym białkom surowicy – na ich cześć białka Bence'a-Jonesa nazwano kappa ( $\kappa$ ) i lambda ( $\lambda$ )	
1958	Odkrycie sarkolizyny (w dawnym ZSRR, obecnie Rosja) – to z niej wywodzi się lek melfalan (Alkeran); po raz pierwszy możliwe prawdziwe leczenie MM	Melfalan (N. Blokhin)
1962		Kortykosteroidy (R.E. Maas)
1975	System klasyfikacji stadium zaawansowania Duriego-Salmona	
1983		Przeszczepienie autologiczne (T.J. McElwain i R.L. Powles)
1999	Opis kilkudziesięciu chorych leczonych talidomidem (publikacja w NEJM)	Talidomid (S. Singhal i B. Barlogie)
	Wprowadzenie talidomidu w Polsce	Talidomid (A. Dmoszyńska i wsp.)
2002		Bortezomib (R.Z. Orlowski)
2002		Lenalidomid (P.G. Richardson i K.C. Anderson)
2004	Nagroda Nobla dla A. Ciechanovera, A. Hershko oraz I. Rose za prace nad określeniem proteasomu, które doprowadziły do opracowania bortezomibu	
2005	Opracowanie międzynarodowego systemu klasyfikacji zaawansowania choroby (ISS)	P.R. Greipp

Rok	Historia	Leczenie
2005	Opracowanie klasyfikacji cytogenetycznej	
2008	Opublikowanie wyników badania VISTA i oficjalna rejestracja bortezomibu w skojarzeniu z melfalanem i deksametazonem do leczenia pierwszej linii	
2012	Rejestracja przez FDA w USA karfilzomibu do leczenia chorych na postać oporną/nawrotową MM	
2013	Rejestracja przez FDA i EMA w USA i Europie pomalidomidu do leczenia chorych na postać oporną/nawrotową MM	
2014	Nowe kryteria diagnostyczne szpiczaka plazmocytozy	S.V. Rajkumar
2015	Rejestracja przez FDA w USA lenalidomidu do leczenia w pierwszej linii	
2015	Rejestracja daratumumabu oraz elotuzumabu (pierwsze monoklonalne przeciwciała) i iksazomibu (pierwszy doustny inhibitor proteasomów) do terapii MM	
2015	Uaktualnienie międzynarodowego systemu klasyfikacji zaawansowania choroby (R-ISS)	A. Palumbo
2016-2019	Immunoterapia w leczeniu szpiczaka: bispecyficzne przeciwciała aktywujące limfocyty T, inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego (oś PD-1/PD-L1, adoptywne terapie komórkowe limfocytami T, limfocyty T posiadające chimeryczny receptor antygenowy (CAR-T), cytokiny, szczepionki	
2019	Rejestracja przez FDA selineksoru pierwszego doustnego inhibitora jądrowego transportu XPO1	

pacjenta, a próbkę przesłano do szpitala, gdzie pracował Henry Bence Jones, który już wtedy był uznanym patologiem [4]. Jones zbadał bardzo dokładnie mocz McBena i doszedł do wniosku, że znajduje się w nim patologiczne białko, które nazwano „uwodnionym dwutlenkiem albuminy” [5]. Podkreślił jego znaczenie w rozpoznaniu MM, mówiąc: „Muszę mocno zaznaczyć konieczność poszukiwania tego tlenku albuminy w innych przypadkach rozmięczenia kości” [5].

Nazwa „szpiczak plazmocytozy” została wprowadzona po raz pierwszy przez von Rustizky’ego w 1873 roku. Znalazł on podczas badania pośmiertnego 47-letniego mężczyzny 8 oddzielnych guzów w szpiku kostnym i określił je mianem szpiczaka

plazmocytoowego [6]. Szpiczak plazmocytoowy był także znany jako choroba Kahlera, na cześć profesora Ottona Kahlera pracującego najpierw w Pradze, a następnie w Wiedniu. Opisał on przypadek pacjenta, z zawodu lekarza (dr Loos), u którego wystąpił postępujący ból kości, białkomocz z reakcją na ogrzewanie moczu typową dla białka Bence'a-Jonesa. Autopsja wykazała obecność dużych, okrągłych komórek odpowiadających rozpoznaniu MM.

Specjalista z zakresu anatomii i układu nerwowego Ramón y Cajal po raz pierwszy opisał dokładnie komórki plazmatyczne w 1890 roku. Marschalko w 1895 roku opublikował najdokładniejszy opis komórek plazmatycznych, zawierający szczegóły dotyczące zablokowanej chromatyny, nietypowego położenia jądra, jasnego pola okołojądrowego oraz sferycznego i nieregularnego kształtu cytoplazmy. Wright [7] uważał, że komórki nowotworowe MM to komórki plazmatyczne lub ich formy podziałowe. W 1929 roku Arinkin [8] wprowadził technikę biopsji aspiracyjnej szpiku kostnego, co zwiększyło rozpoznanie nowotworu. W 1928 roku Geschickter i Copeland [9] opisali 412 przypadków MM rozpoznanych w latach 1848-1928. Podkreślali oni obecność złamań patologicznych, białek Bence'a-Jonesa w moczu, niedokrwistości oraz przewlekłej choroby nerek. W 1846 roku Heller [10] opisał białko w moczu, które wytrącało się po ogrzaniu do temperatury powyżej 50°C i po dalszym ogrzewaniu znikało, jednak nie zauważył on wytrącania się osadu po ochłodzeniu. Określenia „białko Bence'a-Jonesa” po raz pierwszy użył Fleischer w 1880 roku [11]. Tymczasem Bayne-Jones i Wilson [12] opisali w 1922 roku 2 grupy białka Bence'a-Jonesa. W 1956 roku, po zastosowaniu testu Ouchterlony, Korngold i współpracujący z nim technik-analityk Lipari [13] zidentyfikowali różne podklasy białek Bence'a-Jonesa. Ustalili też, że surowice odporne wobec białka Bence'a-Jonesa także reagują z białkiem szpiczakowym we krwi. Dla upamiętnienia odkrycia Korngolda i Lipariego te 2 klasy białek Bence'a-Jonesa różnicuje się jako  $\kappa$  i  $\lambda$ . W 1962 roku Edelman i Gally [14] wykazali, że lekkie łańcuchy utworzone z białka monoklonalnego IgG w surowicy oraz białka Bence'a-Jonesa pochodzącego z moczu tego samego pacjenta miały identyczny skład aminokwasowy. Lekkie łańcuchy reagowały tak samo na ogrzewanie jak białko Bence'a-Jonesa, co wyjaśniło tajemnicę pochodzenia tej niezwyklej substancji po 115 latach od jej odkrycia przez Henry'ego Bence'a-Jonesa. Hiperproteinemia została po raz pierwszy potwierdzona w przebiegu MM w 1928 roku przez Perlzweiga i wsp. [15]. W 1930 roku Tiselius, stosując elektroforezę białek z ruchomą granicą faz, przedstawił w swojej rozprawie doktorskiej jednorodność pewnych globulin występujących w osoczu. Siedem lat później Tiselius [16] dokonał rozdziału globulin osocza na 3 frakcje:  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$ . Po upływie 2 lat Tiselius i Kabat [17] wykazali aktywność przeciwciał we frakcji  $\gamma$ -globulin. Aparat do elektroforezy kapilarnej z ukształtną rurką stał się ogólnodostępny na rynku, jednak był bardzo niewygodny w użyciu. Jednorazowa analiza elektroforetyczna wymagała całego dnia pracy, zaś interpretacja wyniku była trudna. Wysoki i wąski u podstawy iglicowy pik białka monoklonalnego charakterystyczny dla MM odkryto i opisano również w 1939 roku [18]. W 1951 roku zastosowanie pomocniczego papierowego filtra pozwoliło na rozdział białek na dyskretne fazy, dające się wybarwiać różnymi barwnikami [19]. Filtr papierowy zastąpiono octanem

celulozy, natomiast obecnie w większości laboratoriów stosuje się elektroforezę na żelu agarozowym lub elektroforezę kapilarną. W 1953 roku Grabar i Williams opisali immunoelektroforezę [20]. Jedenaście lat później Wilson wprowadził do diagnostyki bardzo czułą metodę o nazwie „immunofiksacja” [21].

Koncepcją o przełomowym znaczeniu było porównanie monoklonalnych i poliklonalnych gammopatii przedstawione w 1961 roku przez szwedzkiego lekarza Jana Gösta Waldenströma [22]. Opisał on pacjentów z wąskim pasmem wskazującym hipergammaglobulinemię w badaniu elektroforetycznym jako posiadających białka monoklonalne. Wielu z nich chorowało na MM lub makroglobulinemię, jednak u innych nie potwierdzono istnienia nowotworu złośliwego. Waldenström uznał, że u takich pacjentów występuje „znaczna hipergammaglobulinemia” lub „łagodne białko monoklonalne”. Obecnie nieprawidłowości te określa się akronimem MGUS (gammopatia monoklonalna o nieznanym znaczeniu), ponieważ w jej następstwie mogą rozwinąć się zarówno MM, jak i makroglobulinemia, amyloidoza łańcuchów lekkich (AL) lub inne dyskracje plazmocytowe. Waldenström traktował szerokie pasmo w przypadku hipergammaglobulinemii jako wzrost stężenia białek poliklonalnych. Rozróżnienie między gammopatią monoklonalną a poliklonalną jest niezwykle ważne, ponieważ u chorych z monoklonalną gammopatią zachodzi zazwyczaj proces nowotworowy, natomiast u pacjentów z poliklonalną gammopatią występuje proces zapalny lub reakcja immunologiczna.

W 1947 roku Alwall [23] opisał, że uretan powodował zmniejszenie stężenia globulin w osoczu, wzrost stężenia hemoglobiny, ustąpienie białkomoczu oraz zmniejszenie liczby komórek plazmatycznych w szpiku kostnym u chorych na MM. Przez ponad 15 lat uretan stosowano jako lek standardowy. W 1966 roku Holland i wsp. [24] przeprowadzili badanie z randomizacją z udziałem 83 chorych leczonych i nieleczonych. Pacjentów przydzielono do 2 grup, z których pierwsza przyjmowała uretan, a druga placebo. Nie stwierdzono żadnych różnic pod względem obiektywnej poprawy stanu zdrowia ani przeżywalności między obydwoma grupami. W 1958 roku Blokhin i wsp. [25] opublikowali dane o korzyściach z zastosowania sarkolizyny (melfalanu) u 3 z 6 chorych na MM.

Skuteczność kortykosteroidów po raz pierwszy badał Maas [26]. W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą stwierdził, że monoterapia prednizonem powodowała znaczne zmniejszenie stężenia globulin w osoczu i podwyższenie wartości hematokrytu, jednak w porównaniu z grupą placebo nie zanotowano różnic w zakresie przeżywalności. W innym badaniu klinicznym stwierdzono, że prednizon podawany w pojedynczej dawce – 200 mg, co drugi dzień rano – działał korzystnie na 8 z 10 chorych na MM, a jego działania niepożądane były akceptowalne [27]. Klasyczny schemat leczenia polegający na podawaniu melfalanu i prednizonu (MP) wprowadzono do leczenia na podstawie badania klinicznego z randomizacją u 183 pacjentów przeprowadzonego przez Alexianiana i wsp. [28]. W badaniu tym czas przeżycia chorych leczonych według schematu MP był o 6 miesięcy dłuższy niż pacjentów, którym podawano tylko melfalan. W związku z tym schemat MP przez lata stanowił podstawę leczenia szpiczaka, tzw. złoty standard leczniczy. Pierwsze uda-

ne przeszczepienie szpiku kostnego w leczeniu MM opisano u 2 braci bliźniaków [29]. Fefer i wsp. [30] opisali wyniki leczenia 5 chorych na szpiczaka, u których przeprowadzono transplantację szpiku. McElwain i Powles [31] po raz pierwszy opisali przeszczepienie autologicznego szpiku kostnego u chorych na białaczkę plazmocytową. Barlogie i wsp. [32] stosowali melfalan w dawce 140 mg/m<sup>2</sup> oraz naświetlania całego ciała (dawką 850 cGy), a następnie wykonywali autologiczny lub allogeniczny przeszczep szpiku kostnego u 6 chorych na MM opornego na chemioterapię. Barlogie opracował schematy intensywnego leczenia z zastosowaniem przeszczepu autologicznego (leczenie kompleksowe), które ostatecznie odegrało główną rolę w terapii wysokodawkowanej oraz pozyskiwaniu komórek macierzystych na drodze izolacji z krwi obwodowej jako leczenia standardowego. W ciągu 15 minionych lat nastąpił zdecydowany postęp w leczeniu MM. Talidomid, bortezomib, lenalidomid, karfilzomib oraz pomalidomid okazały się wysoce aktywnymi specyfikami w terapii tego nowotworu i leki te stanowią obecnie podstawę leczenia MM. Od 1975 roku do klasyfikacji klinicznej pacjentów według stadium zaawansowania MM stosuje się klasyfikację Duriego-Salmona [33]. Niemniej jednak system ten ma pewne ograniczenia, szczególnie jeśli chodzi o klasyfikację zmian kostnych. W 2005 roku Greipp i wsp. [34] opracowali międzynarodową skalę *International Staging System* (ISS) na podstawie danych uzyskanych od 11 171 pacjentów. Poza stadium zaawansowania innymi ważnymi czynnikami rokowniczymi klasyfikującymi pacjentów do grupy wysokiego ryzyka są: delecja chromosomu 13 lub hipodiploopia wykazana w tradycyjnej analizie kariotypu, delecja w regionie 17p bądź translokacje ciężkich łańcuchów immunoglobuliny t(4;14) lub t(14;16) wykazane w molekularnym badaniu genetycznym oraz wskaźnik znakowania komórek plazmatycznych równy 3% lub wyższy. Mediana czasu przeżycia pacjentów obciążonych czynnikami dużego ryzyka wynosi jedynie 2-3 lata, nawet w przypadku tandemowego przeszczepu komórek macierzystych, w porównaniu z 7-10-letnim czasem przeżycia u pacjentów z grupy standardowego ryzyka zachorowania. Leczenie stosowane obecnie u chorych na MM znacznie się poprawiło, jeśli porównać je z pigułkami z rabarbaru i naparami ze skórki pomarańczy, które przyjmowała Sarah Newbury w 1844 roku [3].

Pod koniec lat 50. XX wieku niemiecka firma Chemie Grünenthal wprowadziła na rynek farmaceutyczny nowy lek nasenny, przeciwbólowy i uspokajający – talidomid. Ponieważ miał on też działanie przeciwwymiotne, lekarze zalecali go szczególnie kobietom ciężarnym w przypadku porannych nudności. Talidomid zaczęto sprzedawać pod koniec 1957 roku, przede wszystkim w Niemczech (pod nazwą Contergan), ale potem również w Wielkiej Brytanii i wielu innych krajach.

Talidomid był skuteczny, więc szybko stał się bardzo popularny wśród kobiet w ciąży, które cierpiały na typowe poranne nudności. Przyczyniła się też do tego duża kampania marketingowa i rozsyłanie bezpłatnych próbek lekarzom. W 1959 roku w Niemczech sprzedano co najmniej milion tabletek, przy czym w niektórych landach do kupna Conterganu nie była potrzebna recepta. Wydawało się bowiem, że działania niepożądane praktycznie nie występują. W latach 50. XX wieku niewielu badaczy wierzyło, że substancje niebezpieczne mogą przez łożysko wnikać do płodu i spowodować jakiegoś szkody. Dlatego też przez dłuższy czas nikt nie wiązał z użyciem

talidomidu nagłego pojawienia się dużej liczby uszkodzonych płodów. Dzieci rodziły się z charakterystycznym brakiem kości długich w kończynach – to rzadkie schorzenie nosi nazwę fokomelii.

Na przełomie lat 50. i 60. XX wieku zależność między stosowaniem talidomidu i wadami płodu zauważyli, niezależnie od siebie, australijski ginekolog William McBride oraz niemiecki lekarz Widukind Lenz. Ich publikacje na początku lat 60. spowodowały ogólnoswiatową dyskusję nad toksycznością talidomidu. Lenz pod koniec 1961 roku skontaktował się z firmą Chemie Grünenthal. Jego upór wymusił wstrzymanie sprzedaży leku na terenie Niemiec. Trzeba jednak pamiętać, że poza macierzystym krajem specyfik sprzedawano w ponad 40 innych państwach, przy czym szczególnie dużym rynkiem była Wielka Brytania. Nawet po wycofaniu talidomidu z rynku brytyjskiego lek sprzedawano nadal w takich krajach, jak Brazylia, Japonia czy Kanada, która była ostatnim państwem zakazującym sprzedaży talidomidu w 1962 roku.

Co ciekawe, talidomid nie został formalnie wprowadzony na rynek amerykański. Wprawdzie sporo dawek tego leku zostało rozprowadzonych tam w trakcie badań klinicznych, jednak znalazł się ktoś, kto nie uległ naciskom i postawił na szali własną karierę. Frances Oldham Kelsey, farmaceutka pracująca w amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA), nie zaakceptowała wyników badań klinicznych wykonanych w Niemczech i Wielkiej Brytanii, żądając dalszych danych. Niedługo później zaczęły napływać dane dotyczące teratogenności leku. Z pewnością Kelsey, znająca upodobanie Amerykanów do przyjmowania środków przeciwbólowych i nasennych, uratowała wiele dzieci przed strasznymi deformacjami ciała. Rozważna i uparta farmaceutka została nagrodzona specjalnym medalem przez prezydenta Kennedy'ego. Efekty wprowadzenia na rynek źle sprawdzonego leku okazały się tragiczne. Szacuje się, że w latach 1957-1962 ponad 10 000 dzieci urodziło się ze zdeformowanymi kończynami, 40% ofiar talidomidu zmarło przed ukończeniem 1. roku życia. W Polsce lek oficjalnie nie był dostępny, ale nieco opakowań Conterganu zostało przysłanych dla rodzin w Polsce przez krewnych z Niemiec Zachodnich. Dlatego i u nas można spotkać pojedyncze ofiary talidomidu, zwłaszcza na Śląsku oraz na Mazurach.

Stosunkowo niedawno znaleziono pewne dowody świadczące o tym, że sam talidomid mógł być zsyntetyzowany i badany wcześniej. Otto Ambros, pracownik koncernu IG Farben, prowadził prawdopodobnie badania nad tym związkiem jako antidotum na gaz bojowy sarin. Prace te miały miejsce w obozie Auschwitz III Monowitz.

Olsen i wsp. już w 1965 roku zaobserwowali zahamowanie postępu MM u chorego leczonego talidomidem [35]. Przez wiele lat nie kontynuowano tego kierunku terapii ze względu na działania niepożądane leku, a zwłaszcza jego wpływ teratogeny. Talidomid ponownie zastosowano w leczeniu MM ze względu na działanie hamujące angiogenezę i immunomodulatoryjne. Nie udało się jednak wykazać korelacji nasilenia angiogenezy ocenianej badaniem gęstości naczyń w szpiku z reakcją na leczenie u poszczególnych chorych.

---



Wyniki wielu badań przeprowadzonych w ostatnich latach nie przyniosły ostatecznego wyjaśnienia przeciwnowotworowego mechanizmu działania talidomidu. Udowodniono natomiast, że ma on wielokierunkowe działania biologiczne, które mogą wpływać pośrednio hamująco na rozrost komórek MM lub zmieniać właściwości mikrośrodowiska hematopoetycznego, w którym rozwija się nowotwór. Singhal i wsp. sugerują, że talidomid działa bezpośrednio cytotoksycznie na nowotworowe plazmocyty, za czym przemawia krótki czas, po którym obserwuje się korzystny efekt kliniczny podawania leku [36].

W 1999 roku Singhal i wsp. opublikowali analizę kliniczną skuteczności leczenia talidomidem 84 chorych na nawrotowego MM. Badana grupa obejmowała także pacjentów poddanych leczeniu wysoko dawkowaną chemioterapią. U 8 chorych uzyskano 90-proc. redukcję stężenia białka monoklonalnego w surowicy lub moczu, u 6 chorych – 75-proc., u 7 chorych – 50-proc. Ogółem reakcję na leczenie zanotowano w 32% przypadków. Odpowiedź na terapię występowała średnio po 2 miesiącach przyjmowania leku. Przeżycie co najmniej roku uzyskano u 58% chorych [36].

Polskie doświadczenia w leczeniu talidomidem chorych na nawrotową lub oporną postać MM zawdzięczamy prof. Annie Dmoszyńskiej. Ośrodek z Lublina po raz pierwszy zastosował talidomid w naszym kraju. W 2004 roku opublikowano wyniki leczenia talidomidem grupy chorych z oporną/nawrotową postacią MM [37]. Wśród 234 pacjentów odpowiedź na leczenie uzyskano u 129 osób (55,1%). Średni czas trwania odpowiedzi wyniósł 11,9 miesiąca. W tej grupie u 64 chorych odpowiedź na leczenie utrzymywała się dłużej niż 18 miesięcy.

W odniesieniu do lenalidomidu, jego skuteczność wykazano w licznych badaniach. W 2 kluczowych kontrolowanych badaniach z randomizacją u chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie MM dzięki zastosowaniu lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem uzyskano imponujący ogólny odsetek odpowiedzi wynoszący 60-61%, znacznie większy niż odsetek uzyskany dla placebo i deksametazonu (20-24%;  $p < 0,001$ ) [38]. Ponadto mediany czasu do progresji [(*time to progression* – TTP);  $p < 0,001$ ] i całkowitego przeżycia [(*overall survival* – OS);  $p = 0,045$ ] były większe w przypadku skojarzenia zawierającego lenalidomid. Powyższe obserwacje stały się powodem zatwierdzenia w USA i krajach UE lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem do leczenia chorych na MM po zastosowaniu co najmniej 1 wcześniejszego schematu leczenia.

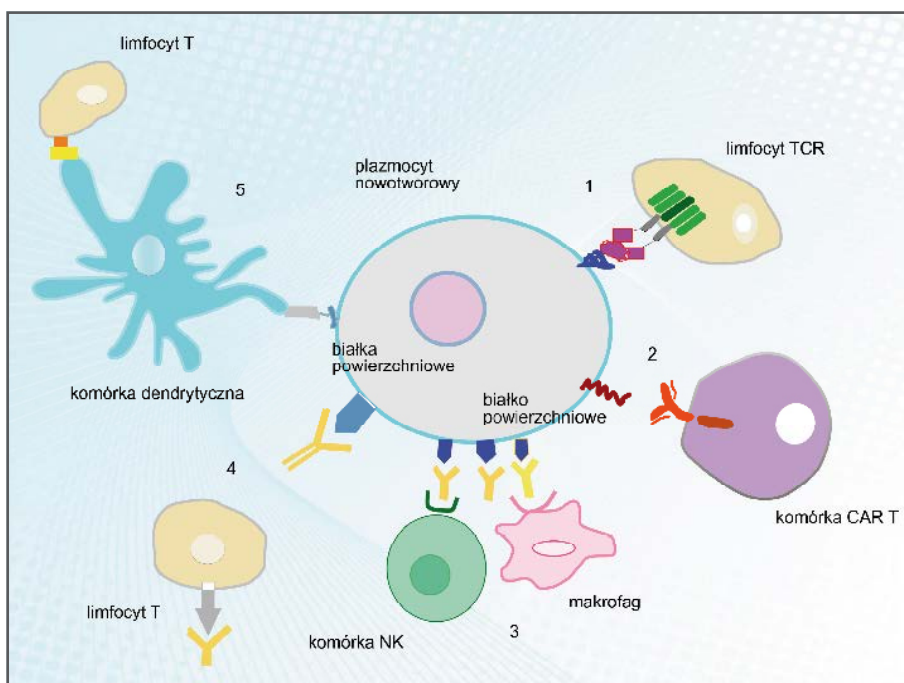
Dowody wskazują również, że lenalidomid charakteryzuje się obiecującą aktywnością w nowo rozpoznanym MM [39]. W 1 z badań 222 chorych otrzymywało lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem w małej dawce (40 mg przez 4 dni każdego 28-dniowego cyklu), osiągając całkowity odsetek odpowiedzi na poziomie 70%. Ponadto odsetek osób przeżywających 2 lata wyniósł 87% [95% przedział ufności (*confidence interval* – CI)] [39].

Pierwszym inhibitorem proteasomów był bortezomib (Velcade®), dipeptyd kwasu boronowego. Został on zarejestrowany przez FDA w USA w 2003 roku dla chorych opornych/nawrotowych ze szpiczakiem plazmocytowym. Mechanizm jego działania opiera się na inhibicji degradacji ubikwitynowanych białek, głównie poprzez



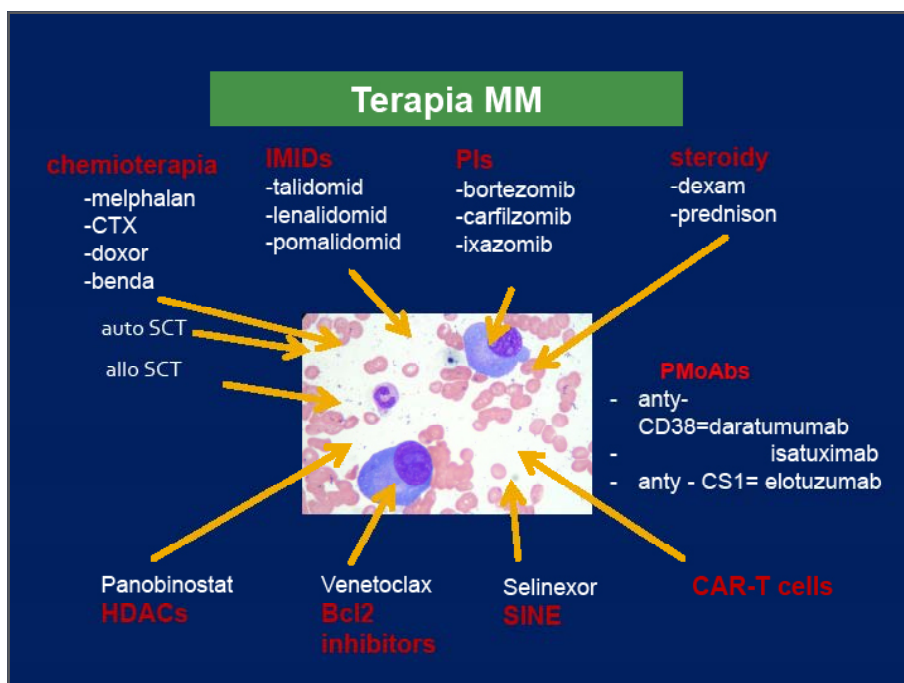
proteasomową podjednostkę 26S. Głównym skutkiem działania bortezomibu jest nasilenie apoptozy, przerwanie adhezji komórek szpiczakowych, zmniejszenie ekspresji szlaków wzrostu i przeżycia działań zapobiegających angiogenezie. Dzieje się tak między innymi poprzez wpływ na komórkowy szlak NF- $\kappa$ B. Badania SUMMIT: 202 chorych, CREST: 56 chorych, APEX: 669 chorych oraz VISTA: 682 chorych pokazały bardzo wysoką skuteczność leku przy niewielkich działaniach ubocznych. To sprawiło, że bortezomib w 2008 roku został zarejestrowany do leczenia w pierwszej linii u chorych na MM i tym samym stał się podstawowym lekiem używanym w tej chorobie. W 2012 roku na podstawie wyników badań II fazy prowadzonej przez D. Siegala został zarejestrowany jako II generacji inhibitor proteasomów o nazwie karfilzomib (Kyprolis®). Lek ten ma bardzo wysoką skuteczność przeciwnowotworową i akceptowalne działania niepożądane. W porównaniu z bortezomibem wykazuje wyższą skuteczność i brak niekorzystnych działań w postaci polineuropatii obwodowej. Na spotkaniu Amerykańskiego Towarzystwa Hematologów (*American Society of Hematology* – ASH) w 2014 roku zaprezentowano wyniki badania ASPIRE, które pokazały bardzo dobre efekty przeciwnowotworowe działania karfilzomibu. W 2013 roku FDA w USA nadała status leku przełomowego pierwszemu monoklonalnemu przeciwciału wykorzystywanemu w terapii MM o nazwie daratumumab. Lek ten to monoklonalne przeciwciało anty-CD38, charakteryzujące się szerokim zakresem aktywności przeciwszpiczakowej. Obecnie trwają badania kliniczne, ale wydaje się całkiem prawdopodobne, że daratumumab wejdzie w skład schematów leczenia u chorych *de novo*, jak również opornych/nawrotowych ze szpiczakiem plazmocytowym.

W ostatnim okresie nowe cząsteczki oraz immunoterapia ma coraz większe znaczenie w leczeniu szpiczaka (ryc. 1.1 i 1.2). Najlepiej opracowaną immunoterapią w MM jest allogeniczny przeszczep prowadzący do uzyskania silnego i często długotrwałego efektu „przeszczep przeciwko szpiczakowi” (*graft-versus-myeloma* – GVM). W serii prospektywnych randomizowanych badań, przeprowadzonych zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i w Europie, badano rolę podwójnej transplantacji ASCT i allogenicznych przeszczepów komórek macierzystych po kondycjonowaniu o zredukowanej intensywności, pobranych od rodzeństwa lub niespokrewnionego dawcy [40]. Wyniki tych badań są niespójne, zwłaszcza w zakresie terapii wcześniej nieleczonych pacjentów [40-43]. Jednak u młodych pacjentów, spełniających kryteria, z wyraźnymi cechami świadczącymi o wysokiej złośliwości choroby, należy rozważyć wykonanie przeszczepu allogenicznego, zwłaszcza w ramach badania klinicznego oraz na wczesnym etapie przebiegu choroby. Ryzyko rozwoju przewlekłej choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (*chronic graft-versus-host-disease* – cGVHD) oraz konieczność stosowania długotrwałej immunosupresji stanowią poważne wyzwania. Liczne badania sugerują, że immunoterapia sprawdza się w przypadku MM. Dowodzi tego m.in. wykazanie klinicznie znaczącego efektu GVM po wykonaniu wlewów limfocytów od dawcy pacjentom z nawrotami po allogenicznym przeszczepie, całkowitej remisji po wycofaniu immunosupresji, progresji po allogenicznym przeszczepie oraz obecności cGVHD w korelacji z brakiem progresji po przeszczepie allogenicznym. Obecnie bada się skuteczność wielu innowacyjnych im-



**Ryc. 1.1.** Przykładowe mechanizmy immunoterapii w szpiczaku plazmocytowym: 1) transgeniczne limfocyty T TCR; 2) limfocyty T posiadające chimeryczny receptor antygenowy; 3) przeciwciała lecznicze; 4) inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego (os PD-1/PD-L1); 5) szczepionki.

munoterapii w leczeniu pacjentów z MM po ASCT lub allogenicznym przeszczepie szpiku (ryc. 1.1). Są to terapie komórkowe oparte na stosowaniu limfocytów T specyficznych dla szpiczaka (poprzez ekspansję komórek T), limfocytów naciekających szpik, przekierowanych komórek T z chimerycznymi receptorami antygenowymi [44] i szczepionek przeciwnowotworowych, które stosuje się w celu pobudzenia odporności swoistej przeciwko szpiczakowi i związanej z nasiloną prezentacją antygeny [45]. Badanie fazy I/II wykazało, że transfer adoptywny komórek T stymulowanych antygenem szczepionki przeciwnowotworowej i współstymulowanych komórek T prowadzi do nasilonej i przyspieszonej odbudowy odporności komórkowej i humoralnej, w tym odporności przeciwko nowotworowi po ASCT [46]. W innym badaniu fazy II podawanie leku immunoterapeutycznego o nazwie APC 8020 (Mylovenge), zawierającego inkubowane z idiotypem komórki prezentujące antygen, pacjentom z MM po ASCT wiązało się z poprawą w zakresie OS [47]. W ostatnim raporcie opisano uzyskanie silnej i długotrwałej odpowiedzi pacjenta z nawrotową/oporną na



Ryc. 1.2. Terapia szpiczaka plazmocytoowego.

leczenie chorobą na komórki T z anty-CD19 chimerycznymi receptorami antygenowymi [48]. Wykryto wiele obiecujących antygenów związanych z celem i pozwalających na opracowanie anty-MM chimerycznych receptorów antygenowych, takich jak antygen dojrzewania komórek B, CD138, lekkie łańcuchy ki CS-1. Obecnie badana jest możliwość wykorzystywania inhibitorów PD-1 i PDL-1 jako środków przełamujących tolerancję immunologiczną w MM. Chociaż wyniki stosowania nivolumabu – leku z grupy anty-PD1 były mało satysfakcjonujące, to zaobserwowano obiecujące współczynniki odpowiedzi przy terapii kombinowanej z lenalidomidem [49]. Leczenie za pomocą komórek NK w przypadku MM wzbudza zainteresowanie i obecnie jest prowadzonych kilka badań sprawdzających tę opcję. Należą do nich badania z modulacją aktywności NK za pomocą Ab IPH2101 przeciwko KIR (przeciwciało monoklonalne hamujące KIR na komórkach NK) prowadzone w celu określenia bezpieczeństwa odporności swoistej przeciwko MM [50] oraz badanie skuteczności autologicznych, allogenicznych komórek NK i komórek NK z krwi pępowinowej [51]. W badaniu klinicznym, w którym wykonuje się alloprzeszczep komórek macierzystych od dawcy haploidentycznego, po czym planuje podanie komórek NK, jest po-

dejmowana próba wykorzystania niezgodności ligandów KIR między dawcą i biorcą oraz reaktywność komórek NK w celu ułatwienia uzyskania długotrwałej remisji (NCT02100891). Innym obiecującym obszarem jest stosowanie szczepionek przeciwnowotworowych w oparciu o wyniki badania, w którym u pacjentów zaszczepionych swoistą dla pacjenta szczepionką zawierającą komórki dendrytyczne i komórki szpiczaka wykazano ekspansję komórek T swoistych dla MM oraz lepszą odpowiedź w podgrupie pacjentów [52].

Przeszczep komórek krwiotwórczych stanowi idealną platformę dla dodatkowych immunoterapii. Faza powrotu do zdrowia po ASCT (lub innej terapii limfodeplecyjnej) jest dogodną platformą dla adoptywnej terapii komórkowej. Homeostaticzna proliferacja limfocytów po limfopenii stanowi kontekst, w którym substancje blokujące immunologiczne punkty kontroli mogą być również zdolne do odwrócenia efektu wyczerpania komórek T związanego z MM. Ponadto limfopenia wtórna do ASCT ułatwia eliminację komórek prezentujących antygeny o właściwościach tolerogennych oraz pobudza uwalnianie cytokin, co tworzy bardziej przyjazne środowisko dla prowadzenia adoptywnej terapii za pomocą komórek T. Pośrednie dowody sugerują, że układ immunologiczny może przyczyniać się do wzrostu klinicznych korzyści z przeprowadzenia ASCT (np. u pacjentów, u których obserwuje się wczesną regenerację limfatyczną po ASCT, uzyskuje się lepsze i bardziej długotrwałe rezultaty) [53].

Chociaż MM zawsze uważano za chorobę nieuleczalną, obecnie wielu badaczy wierzy, że znaczna liczba pacjentów poddawanych terapii może zostać wyleczona. Naturalnie wraz z lepszym zrozumieniem biologii choroby i klonalnego podłoża nawrotu w połączeniu z dostępnością opcji wielocelowych jesteśmy bliżej niż kiedykolwiek opracowania terapii o trwałych rezultatach. Jednakże wiele pytań pozostaje bez odpowiedzi. Czy lepsze zrozumienie biologii szpiczaka będzie miało wpływ na intensywność leczenia oraz uznanie konieczności wprowadzenia agresywnego leczenia u pacjentów z chorobą o wysokim ryzyku złośliwości? Przy wzrastającej liczbie klas leków oraz pojawianiu się nowych środków w obrębie każdej z nich kwestia łączenia i sekwencji podawania leków pozostaje w dużej mierze nierozstrzygnięta.

## PIŚMIENNICTWO

1. Smith A, Wisloff F, Samson D i wsp. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol* 2006; 132(4): 410-451.
2. Morse D, Dailey RC, Bunn J. Prehistoric multiple myeloma. *Bull NY Acad Med* 1974; 50: 447-458.
3. Solly S. Remarks on the pathology of mollities ossium with cases. *Med Chir Trans* 1844; 27: 435-461.
4. Kyle RA. Multiple myeloma: an odyssey of discovery. *Br J Haematol* 2000; 111(4): 1035-1044.
5. McIntyre W. Case of mollities and fragilitas ossium, accompanied with urine strongly charged with animal matter. *Med Chir Trans* 1850; 33: 211-232.
6. von Rustizky J. Multiples Myelom. *Deutsche Zeitschr f Chir* 1873; 3: 162-172.
7. Wright JH. A case of multiple myeloma. *Trans Assoc Am Phys* 1900; 15: 137-147.
8. Arinkin MI. Die intravitale Untersuchungsmethodik des Knochenmarks. *Folia Haematol* 1929; 38: 233-240.
9. Geschickter CF, Copeland MM. Multiple myeloma. *Arch Surg* 1928; 16: 807-863.
10. Heller JD. Die mikroskopisch-chemisch-pathologische untersuchung. Vienna: Braumuller and Seidel 1846.
11. Fleischer R. Ueber das Vorkommen des sogenannten Bence Jones'schen Eiweisskorpers im normalen Knochenmark. *Arch Pathol Anatom Physiol Klin Med* 1880; 80: 842-849.
12. Bayne-Jones S, Wilson DW. Immunological reactions of Bence-Jones proteins: II. Differences between Bence-Jones proteins from various sources. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1922; 33: 119-125.
13. Korngold L, Lipari R. Multiple-myeloma proteins III. The antigenic relationship of Bence Jones proteins to normal gamma-globulin and multiple-myeloma serum proteins. *Cancer* 1956; 9: 262-272.
14. Edelman GM, Gally JA. The nature of Bence-Jones proteins. Chemical similarities to polypeptide chains of myeloma globulins and normal gamma-globulins. *J Exp Med* 1962; 116: 207-227.
15. Perlzweig WA, Delrue G, Geschicter C. Hyperproteinemia associated with multiple myelomas: report of an unusual case. *JAMA* 1928; 90: 755-757.
16. Tiselius A. A new apparatus for electrophoretic analysis of colloidal mixtures. *Trans Faraday Soc* 1937; 33: 524.
17. Tiselius A, Kabat EA. An electrophoretic study of immune sera and purified antibody preparations. *J Exp Med* 1939; 69(1): 119-131.
18. Longworth LG, Shedlovsky T, MacInnes DA. Electrophoretic patterns of normal and pathological human blood, serum, and plasma. *J Exp Med* 1939; 70(4): 399-413.
19. Kunkel HG, Tiselius A. Electrophoresis of proteins on filter paper. *J Gen Physiol* 1951; 35(1): 89-118.
20. Grabar P, Williams CA. Methode permettant l'étude conjuguee des proprietes electrophoretiques et immunochimiques d'un melange de proteines; application au serum sanguin. *Biochim Biophys Acta* 1953; 10(1): 193-194.
21. Wilson AT. Direct immunoelectrophoresis. *J Immunol* 1964; 92: 431-434.
22. Waldenström J. Studies on conditions associated with disturbed gamma globulin formation (gammopathies). *Harvey Lect* 1960-1961; 56: 211-231.
23. Alwall N. Urethane and stilbamidine in multiple myeloma: report on two cases. *Lancet* 1947; 2: 388-389.
24. Holland JR, Hosley H, Scharlau C i wsp. A controlled trial of urethane treatment in multiple myeloma. *Blood* 1966; 27(3): 328-342.
25. Blokhin N, Larionov L, Perevodchikova N i wsp. Clinical experiences with sarcolysin in neoplastic diseases. *Ann N Y Acad Sci* 1958; 68(3): 1128-1132.
26. Maas RE. A comparison of the effect of prednisone and a placebo in the treatment of multiple myeloma. *Cancer Chemother Rep* 1962; 16: 257-259.

27. McIntyre OR, Pajak TF i wsp. Response rate and survival in myeloma patients receiving prednisone alone. *Med Pediatr Oncol* 1985; 13(5): 239-243.
28. Alexanian R, Haut A, Khan AU i wsp. Treatment for multiple myeloma: combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA* 1969; 208(9): 1680-1685.
29. Osserman EF, DiRe LB, DiRe J i wsp. Identical twin marrow transplantation in multiple myeloma. *Acta Haematol* 1982; 68(3): 215-223.
30. Fefer A, Cheever MA, Greenberg PD. Identical-twin (syngeneic) marrow transplantation for hematologic cancers. *J Natl Cancer Inst* 1986; 76(6): 1269-1273.
31. McElwain TJ, Powles RL. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet* 1983; 2(8354): 822-824.
32. Barlogie B, Alexanian R, Dicke KA i wsp. High-dose chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation for resistant multiple myeloma. *Blood* 1987; 70(3): 869-872.
33. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma: correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975; 36(3): 842-854.
34. Greipp PR, San Miguel JF, Durie BG i wsp. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23(15): 3412-3420.
35. Olsen KB, Hall TC, Horton J i wsp. Thalidomide (N-phthaloylglutamimide) in the treatment of advanced cancer. *Clin Pharmacol Ther* 1965; 6: 292-297.
36. Singhal S, Metha J, Desikan R i wsp. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999; 341(21): 1565-1571.
37. Hus I, Dmoszyńska A, Mańko J i wsp. An evaluation of factors predicting long-term response to thalidomide in 234 patients with relapsed or resistant multiple myeloma. *Br J Cancer* 2004; 91: 1873-1879.
38. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M i wsp. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 357(21): 2123-2132.
39. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS i wsp. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(1): 29-37.
40. Gahrton G, Iacobelli S, Björkstrand B i wsp. Autologous/reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation vs autologous transplantation in multiple myeloma: long-term results of the EBMT-NMAM2000 study. *Blood* 2013; 121(25): 5055-5063.
41. Giaccone L, Storer B, Patriarca F i wsp. Long-term follow-up of a comparison of nonmyeloablative allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *Blood* 2011; 117(24): 721-727.
42. Björkstrand B, Iacobelli S, Hegenbart U i wsp. Tandem autologous/reduced-intensity conditioning allogeneic stem-cell transplantation versus autologous transplantation in myeloma: long-term follow-up. *J Clin Oncol* 2011; 29(22): 3016-3022.
43. Bruno B, Rotta M, Patriarca F i wsp. Nonmyeloablative allografting for newly diagnosed multiple myeloma: the experience of the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo. *Blood* 2009; 113(14): 3375-3382.
44. Garfall AL, Fraietta JA, Maus MV. Immunotherapy with chimeric antigen receptors for multiple myeloma. *Discov Med* 2014; 17(91): 37-46.
45. Rosenblatt J, Vasir B, Uhl L i wsp. Vaccination with dendritic cell/tumor fusion cells results in cellular and humoral antitumor immune responses in patients with multiple myeloma. *Blood* 2011; 117(2): 393-402.
46. Rapoport AP, Aqui NA, Stadtmauer EA i wsp. Combination immunotherapy using adoptive T-cell transfer and tumor antigen vaccination on the basis of hTERT and survivin after ASCT for myeloma. *Blood* 2011; 117(3): 788-797.

47. Lacy MQ, Mandrekar S, Dispenzieri A i wsp. Idiotypic-pulsed antigen-presenting cells following autologous transplantation for multiple myeloma may be associated with prolonged survival. *Am J Hematol* 2009; 84(12): 799-802.
48. Garfall AL, Stadtmauer EA, June CH. Chimeric antigen receptor T cells in myeloma. *N Engl J Med* 2016; 374(2): 194.
49. San Miguel J, Mateos MV, Jatin JS i wsp. Pembrolizumab in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): Keynote-023. *Blood* 2015; 126: 505-505
50. Benson DM Jr, Hofmeister CC, Padmanabhan S i wsp. A phase 1 trial of the anti-KIR antibody IPH2101 in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2012; 120: 4324-4333.
51. Shah N, Li L, Kaur I i wsp. Infusion of *Ex Vivo* Expanded allogeneic cord blood-derived natural killer cells in combination with autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: Results of a phase I study. *Blood* 2015; 126: 929.
52. Porrata LF, Gertz MA, Inwards DJ i wsp. Early lymphocyte recovery predicts superior survival after autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma or non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2001; 98: 579-585.
53. Rapoport AP, Aqui NA, Stadtmauer EA, Vogl DT, Fang HB i wsp. Combination immunotherapy using adoptive T-cell transfer and tumor antigen vaccination on the basis of hTERT and survivin after ASCT for myeloma. *Blood* 2011; 117: 788-797.



