

W kwietniu 2004 r. Komisja Europejska wydała pozytywną opinię dotyczącą nowego leku na szpiczaka mnogiego. W ten sposób dopuszczono preparat do obrotu we wszystkich 25 krajach Unii Europejskiej, w tym także w Polsce

Bortezomib – przełomowy lek przeciw szpiczakowi mnogiemu

W ostatnich dziesięcioleciach jakość życia pacjentów cierpiących na różne odmiany nowotworów złośliwych uległa znacznej poprawie. Pomimo to wciąż istnieje grupa nowotworów, dla których długoterminowe prognozy przeżycia są zdecydowanie negatywne.

W tej grupie znajduje się m.in. szpiczak mnogi – druga pod względem częstotliwości występowania postać rozrostów złośliwych w układzie krwiotwórczym.

Tylko 30 proc. pacjentów chorych na tę odmianę nowotworu złośliwego przeżywa więcej niż 5 lat. Szacuje się, że ok. 25 proc. pacjentów ze szpiczakiem mnogim cierpi na oporną na leczenie postać tej choroby. Dla nich jedyną nadzieją są nowe leki.

Szpiczak mnogi jest złośliwym nowotworowym rozrostem komórek plazmatycznych w obrębie szpiku kostnego. Charakteryzuje się nadmiarem atypowych komórek plazmatycznych, osteolitycznych zmian w kościach oraz obecnością w surowicy nieprawidłowego białka – proteiny M (paraproteiny). U człowieka zdrowego komórki plazmatyczne stanowią do 5 proc. komórek jądrzastych szpiku. W szpiczaku mnogim aktywność proliferacyjna transformowanych nowotworowo komórek plazmatycznych wzrasta, a ich liczba osiąga 10–90 proc. wszystkich komórek szpiku.

Coraz więcej chorych to ludzie młodzi

Statystyki podają, że w 2000 r. w Polsce na różne odmiany nowotworów zachorowało ok. 120 000 osób i stwierdzono prawie 84 600 zgonów z tego powodu. Szpiczak mnogi stanowi 1 proc. zachorowań na nowotwory złośliwe i jest odpowiedzialny za 2 proc. wszystkich związanych z nimi zgonów. W 2000 r. na całym świecie zanotowano 73 943 przypadki szpiczaka mnogiego oraz 57 370 zgonów. W Europie w 2000 r. stwierdzono ok. 19 000 i 14 790 zgonów. Choć szpiczak mnogi jest niezwykle rzadki u ludzi poniżej 40. roku życia, zachorowalność wśród osób młodszych rośnie. Mediana wieku w momencie diagnozy wynosi obecnie 70 lat. Szpiczak mnogi występuje nieco częściej u mężczyzn niż u kobiet i 2 razy częściej u grup etnicznych pochodzenia afrykańsko-karaibskiego.

Nieznana przyczyna

Przyczyna szpiczaka mnogiego nie jest znana, istnieją jednak dowody, że pewne zawody, narażenie na działanie substancji chemicznych (np. dioksyn, rozpuszczalników, produktów czyszczących) oraz promieniowanie mogą niekiedy powodować wystąpienie tej choroby u osób predysponowanych. Hipoteza ta nie została jednakże w pełni udowodniona.

Kilka badań wiąże występowanie szpiczaka mnogiego z infekcjami wirusowymi, w tym HIV, wirusami zapalenia wątroby, wirusem opryszczki (szczególnie wirusem opryszczki typu 8), wirusem Epstein-Barr (EBV) oraz zmutowanym wirusem cytomegalii (CMV). Aby określić znaczenie tych wirusów (jeżeli takie istnieją) dla rozwoju szpiczaka mnogiego, niezbędne są jednakże dalsze badania. Szpiczaka mnogiego nie uznaje się za chorobę dziedziczną, choć istnieje rzadka tendencja do rodzinnego występowania tej choroby (3–5 proc.).

Przeprowadzone niedawno badania wykazały, że nieprawidłowości niektórych onkogenów (takich jak c-myc) pojawiają się wcześniej w trakcie rozwoju nowotworów, wywodzących się z komórek plazmatycznych, a zmiany w innych onkogenach są częściej stwierdzane w szpiczaku mnogim po nawrocie choroby. Odkrycia te przyczyniły się do zwiększenia wiedzy o tym, jak zmiany w DNA mogą powodować transformację nowotworową komórek plazmatycznych. Wyjaśnienie w pełni roli onkogenów w rozwoju szpiczaka mnogiego wymaga jednak dalszych badań.

Opóźniona diagnoza

Między wystąpieniem objawów związanych z chorobą a diagnozą często istnieje znaczące opóźnienie. Wśród 1 000 pacjentów zakwalifikowanych do badań nad szpi-

czakiem mnogim, prowadzonych przez brytyjską Radę Badań Medycznych (*Medical Research Council*), u 350 pacjentów opóźnienie w diagnozie wyniosło ponad 3 mies. Wyzwaniem w diagnozowaniu szpiczaka mnogiego jest fakt, że ok. 20 proc. pacjentów nie odczuwa objawów, u wielu innych zaś objawy są nieswoiste i mogą być przypisywane innym przyczynom. Najczęstsze objawy to bóle kości, przeważnie w krzyżowo-lędźwiowym odcinku kręgosłupa. Równie częste są objawy niedokrwistości, niewydolność nerek oraz nawracające infekcje. U tych pacjentów, u których nie występują objawy choroby, diagnoza jest często wynikiem rutynowych badań.

Sugeruje się, że występowanie szpiczaka mnogiego należy podejrzewać u każdej osoby powyżej 40. roku życia, u której występuje niewyjaśniony ból lub złamanie kości, osteoporoza, zmiany osteolityczne, letarg, niedokrwistość, hiperkalcemia, niewydolność nerek, białkomocz lub nawracające infekcje.

Do definitywnego zdiagnozowania szpiczaka mnogiego niezbędny jest szereg badań, takich jak:

- biopsja szpiku kostnego,
- pełne badanie morfologiczne krwi z pomiarem liczby krwinek czerwonych, białych oraz płytek krwi,
- oznaczenie stężenia kreatyniny, wapnia oraz aktywności LDH w surowicy,
- elektroforeza białek osocza dla stwierdzenia obecności i stężenia białka M,
- badanie moczu – dla wykrycia obecności, liczby i typu nieprawidłowego białka szpiczakowego w moczu,
- zdjęcia radiologiczne kości – pełne prześwietlenie szkieletu dla stwierdzenia obecności osteoporozy lub osteopenii (wskutek niszczenia kości w przebiegu szpiczaka), zmian litycznych oraz złamań i kompresji kości.

Cechy kliniczne szpiczaka mnogiego

Cechą charakterystyczną szpiczaka mnogiego jest niszczenie kości. W badaniach prowadzonych przez Radę Badań Medycznych w Wielkiej Brytanii, obecność bólów kostnych doprowadziła do diagnozy choroby u 59 proc. pacjentów. Inne cechy kliniczne to:

Częste:

- patologiczne złamania kości,
- niedokrwistość i niewydolność szpiku kostnego,
- infekcje z powodu immunosupresji i neutropenii,
- upośledzenie pracy nerek.

Występujące rzadziej:

- ostra hiperkalcemia,
- nadmierna lepkość krwi z towarzyszącymi objawami klinicznymi,
- neuropatia,
- skrobiawica,
- koagulopatia.

Szpiczak mnogi – wciąż chorobą nieuleczalną

Dostępność efektywnych metod terapii jest coraz większa, a współczynnik przeżycia pacjentów ze szpiczakiem mnogim wzrósł z 7 mies. (przed wprowadzeniem chemioterapii) do 5 lat. Pomimo to szpiczak mnogi pozostaje chorobą nieuleczalną i u ok. 25 proc. pacjentów jest oporny na dostępne formy leczenia. Wybór terapii zależy od stopnia zaawansowania choroby, nasilenia objawów u pacjenta i jego wieku. W leczeniu szpiczaka mno-

giego wykorzystuje się chemioterapię, radioterapię oraz przeszczepianie komórek macierzystych.

Pierwszy lek od 10 lat

W ostatnich 10 latach nie opracowano nowych terapii przeciw szpiczakowi mnogiemu. Przełomem w leczeniu tej choroby może stać się bortezomib (VELCADE™), który został niedawno zatwierdzony w trybie przyspieszonym przez amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (FDA) dla leczenia pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy poprzednio leczeni byli co najmniej 2 innymi programami terapii i u których od czasu ostatniego leczenia stwierdzono progresję choroby.

27 kwietnia 2004 r. Komisja Europejska wydała pozytywną opinię dotyczącą stosowania tego preparatu. Oznacza to dopuszczenie leku do obrotu we wszystkich 25 krajach Unii Europejskiej, w tym także w Polsce.

Bortezomib hamuje proteasom, wewnątrzkomórkowy zespół organelli, enzym, znajdujący się we wszystkich komórkach i będący odpowiedzialny za usuwanie białek. Działa on silniej na komórki nowotworowe niż na prawidłowe – uważa się, że skutkiem hamowania jest zachowanie białek, które odgrywają rolę w regulowaniu podziałów komórkowych.

Obiecujące działanie bortezomibu zaobserwowano w badaniach klinicznych u pacjentów, którzy poprzednio leczeni byli co najmniej 2 innymi terapiami i u których od czasu ostatniej terapii doszło do progresji choroby.

Bortezomib – duży przełom

W badaniu klinicznym 202 pacjentów z nawrotową lub oporną postacią szpiczaka, u których po ostatniej terapii nastąpiła progresja choroby, odsetek odpowiedzi wyniósł 35 proc. Całkowita lub prawie całkowita odpowiedź nastąpiła u 10 proc. Dodatkowo, u ok. 1/3 pacjentów bortezomib zmniejszył wielkość nowotworu.

Obecnie prowadzone są badania kliniczne o dużym zasięgu, mające określić, czy możliwe jest stosowanie tego leku we wcześniejszym stadium choroby.

Bortezomib jest dobrze tolerowany – klinicznie najistotniejsze zdarzenia niepożądane to stany asteniczne, mdłości, wymioty, biegunka, małopłytkowość oraz neuropatia obwodowa, często przebiegająca z dolegliwościami bólowymi.

Inhibitory proteazy – nowa metoda w leczeniu nowotworów złośliwych

Ukierunkowany rozkład kluczowych białek regulacyjnych jest najważniejszym elementem kontroli cyklu życia komórek. Proteasom odgrywa centralną rolę w rozkładaniu takich białek i dlatego stał się ważnym celem dla leków stosowanych w chorobach związanych z proliferacją, zwłaszcza nowotworową, komórek. Wyniki badań klinicznych dotyczących bortezomibu są bardzo obiecujące, szczególnie u pacjentów, u których zawiodły co najmniej 2 inne programy terapii. Hamowanie proteasomu może indykować apoptozę i uwrażliwiać komórki nowotworowe na tradycyjne leki przeciwnowotworowe. Potencjalne zastosowanie inhibitorów proteasomu, w tym leków takich jak bortezomib, w leczeniu innych postaci nowotworów złośliwych może być zapowiedzią nadejścia nowej grupy leków do zwalczania nowotworów, w tym szpiczaka mnogiego. ■