

2022 2023

Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytowych na rok 2022/23

Autor korespondencyjny:
Prof. Krzysztof Giannopoulos
Polska Grupa Szpiczakowa
giannop@wp.pl

Krzysztof Giannopoulos, Krzysztof Jamroziak, Lidia Usnarska-Zubkiewicz, Dominik Dytfeld, Artur Jurczyszyn, Jan Walewski, Ewa Lech-Marańda, Agnieszka Druzd-Sitek, Tomasz Wróbel, Adam Walter-Croneck, Barbara Pieńkowska-Grela, Grzegorz Charliński, Wiesław Wiktor Jędrzejczak, Bogdan Małkowski, Iwona Hus, Joanna Mańko, Sebastian Giebel, Ryszard Czepko, Janusz Meder, Anna Dmoszyńska

SPIS TREŚCI:

STRESZCZENIE	5	9. ODRĘBNOŚCI W LECZENIU STARSZYCH CHORYCH NA SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO	57
1. EPIDEMIOLOGIA I KLASYFIKACJA	7	Podsumowanie	59
2. ROZPOZNANIE SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO I KLASYFIKACJA DYSKRAZJI PLAZMOCYTOWYCH	11	10. ZASADY RADIOTERAPII W SZPICZAKU PLAZMOCYTOWYM	61
Kryteria diagnostyczne szpiczaka objawowego	11	Radioterapia radykalna izolowanej postaci szpiczaka	61
3. DIAGNOSTYKA CYTOGENETYCZNA I CZYNNIKI PROGNOSTYCZNE W SZPICZAKU PLAZMOCYTOWYM	15	Izolowany szpiczak pozakostny	61
Diagnostyka cytogenetyczna	15	Radioterapia paliatywna w uogólnionej postaci szpiczaka	62
Procedura laboratoryjna	18	Postępowanie w stanach ucisku rdzenia Kręgowego lub korzeni nerwowych	62
Wykonanie badania cytogenetycznego	20	Napromienianie połowy ciała (hbi)	62
4. DIAGNOSTYKA OBRAZOWA	24	Zalecenia	63
5. LECZENIE SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO	32	11. NIEWYDOLNOŚĆ NEREK U CHORYCH NA SZPICZAKA	65
Leczenie pierwszego rzutu	29	Podsumowanie aktualnych zaleceń dotyczących leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozowego przebiegającego z uszkodzeniem nerek, według EHA/ESMO:	66
6. TRANSPLANTACJA KRWIOTWÓRCZYCH KOMÓREK MACIERZYSTYCH	40	Praktyczne zalecenia nefrologów	67
Terapia wysokodawkowana (HDT) wspomagana transplantacją autologicznych macierzystych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT)	40	Uszkodzenie nerek w gammapatii monoklonalnej o nerkowym znaczeniu	67
Kwalifikacja do auto-HSCT	40	12. POLINEUROPATIA INDUKOWANA CHEMIOTERAPIĄ	71
Źródło komórek krwiotwórczych. Mobilizacja	40	Profilaktyka i leczenie CiPN	71
Czas mobilizacji komórek krwiotwórczych ich transplantacji	40	13. POWIKŁANIA ZAKRZEPOWE U CHORYCH NA SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO	75
Rodzaj HDT. Podwójna auto-HSCT	40	Nowe leki a zakrzepica żylna	76
Transplantacja allogenicznych macierzystych komórek krwiotwórczych	41	Leczenie powikłań zakrzepowych	76
7. LECZENIE PODTRZYMUJĄCE	43	14. LECZENIE CHOROBY KOSTNEJ W PRZEBIEGU SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO	79
Lenalidomid	43	Zalecenia szczegółowe dotyczące leczenia bisfosfonianami	80
Talidomid	43	Denosumab	80
Bortezomib	43	Kompresja rdzenia kręgowego	81
8. LECZENIE NAWROTOWYCH I OPÓRNYCH POSTACI SZPICZAKA	45	Leczenie hiperkalcemii	82
Do preferowanych opcji terapii chorych opornych na lenalidomid można zaliczyć	45		

15. LECZENIE WSPOMAGAJĄCE	85	Kryteria rozpoznania zespołu POEMS	105
Leczenie wspomagające w szpiczaku plazmocytowym	85	Objawy kliniczne i laboratoryjne zespołu POEMS	105
Niedokrwistość w szpiczaku plazmocytowym	85	Czynniki ryzyka	105
Zmodyfikowane zalecenia ASCO/ASH i EORTC do stosowania ESA w leczeniu niedokrwistości towarzyszącej chorobom nowotworowym	85	Leczenie chorych na zespół POEMS	105
Powikłania infekcyjne	86		
Leczenie bólu	88		
16. ZASTOSOWANIE WERTEBROPLASTYKI W NACIEKACH I ZŁAMANIACH KOMPRESYJNYCH KRĘGÓW W PRZEBIEGU SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO	91	19. MAKROGLOBULINEMIA WALDENSTRÖMA	109
Vertebroplastyka i kyfoplastyka	91	Definicja	109
Przeciwwskazania	91	Epidemiologia	109
Powikłania	91	Etiopatogeneza	109
		Rozpoznanie i badania diagnostyczne	110
17. LECZENIE PALIATYWNE I TERAPIA METRONOMICZNA	93	Objawy kliniczne	112
		Klasyfikacja makroglobulinemii Waldenströma i chorób związanych z obecnością monoklonalnego białka IgM	112
18. ZALECENIA TERAPEUTYCZNE DOTYCZĄCE INNYCH DYSKRAZJI PLAZMOCYTOWYCH	95	Międzynarodowy Indeks Prognostyczny dla makroglobulinemii Waldenströma	112
Układowa amyloidozą łańcuchów lekkich (amyloidozą AL)	95	Wskazania do rozpoczęcia leczenia	113
Epidemiologia amyloidozą AL	95	Leczenie pierwszej linii	114
Objawy kliniczne i badania diagnostyczne wykorzystywane przy rozpoznaniu i w ocenie skuteczności leczenia chorych na amyloidozę AL	96	Leczenie kolejnej linii	118
Postępowanie diagnostyczne	96		
Kryteria rozpoznania amyloidozą AL	100		
Ocena zaawansowania klinicznego i rokowania amyloidozą AL	100		
Leczenie	100		
Grupa niskiego ryzyka	100		
Pacjenci pośredniego ryzyka.	102		
Grupa wysokiego ryzyka	102		
Leczenie nawrotowej amyloidozą AL	102		
Terapie działające bezpośrednio na proces amyloidogenezy i złogi amyloidu	104		
Przeszczepianie narządów	104		
Leczenie wspomagające	104		
Zespół POEMS	105		
Patogeneza zespołu POEMS	105		
Epidemiologia zespołu POEMS	105		

Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozy oraz innych dyskracji plazmocytozy na rok 2022/23

Krzysztof Giannopoulos^{1,2}, Krzysztof Jamrozik³, Lidia Usnarska-Zubkiewicz⁴,
Dominik Dytfeld⁵, Artur Jurczyszyn⁶, Jan Walewski^{7,a}, Ewa Lech-Marańda⁸,
Agnieszka Druzd-Sitek⁷, Tomasz Wróbel⁴, Adam Walter-Croneck⁹,
Barbara Pieńkowska-Grel^{10,b}, Wiesław Wiktor Jędrzejczak³, Bogdan Małkowski¹¹,
Iwona Hus¹², Joanna Mańko¹², Sebastian Giebel¹³, Ryszard Czepko¹⁴,
Janusz Meder⁷, Anna Dmoszyńska

STRESZCZENIE

W ostatnich latach obserwujemy zwiększenie liczby chorych na szpiczaka plazmocytozy, co jest skutkiem zarówno skuteczniejszej diagnostyki, jak i istotnego wydłużenia czasu przeżycia chorych. Taki stan rzeczy zawdzięczamy dostępności do nowych leków w pierwszej i kolejnych liniach leczenia. Pandemia COVID-19 w znacznym stopniu negatywnie wpłynęła na populację chorych na szpiczaka plazmocytozy. W tej grupie chorych obserwowano wysokie wskaźniki śmiertelności przed wprowadzeniem szczepień przeciwko COVID-19, jak również ograniczoną skuteczność szczepionek powodującą, że problem COVID-19 pozostaje nadal aktualny w niektórych przypadkach. Coraz częściej stosuje się terapie ciągłe, a decyzje dotyczące rozpoczęcia terapii w nawrocie podejmuje się wcześniej uwzględniając biomarkery aktywności choroby. Dużą uwagę przywiązuje się także do optymalizacji leczenia w oparciu o dowody pochodzące z badań klinicznych. W poniższym artykule przedstawiono również zalecenia dotyczące rozpoznania i leczenia makroglobulinemii Waldenströma i innych dyskracji plazmocytozy.

SŁOWA KLUCZOWE: szpiczak plazmocytozy, rozpoznanie, leczenie

^a Analizy epidemiologiczne zostały wykonane przez Zespół Krajowego Rejestru Nowotworów pod kierownictwem Dr hab. n. med. Joanny Didkowskiej,

^b Zalecenia dotyczące diagnostyki cytogenetycznej opracowane przez Zarząd Sekcji Cytogenetyki Hematoonkologicznej Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka (w składzie: E. Chmarzyńska-Mróż, O. Haus, M. Jakóbczyk, D. Koczkodaj, B. Mucha, B. Pieńkowska-Grel, E. Wawrzyniak).

¹ Oddział Hematologiczny, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Św. Jana z Dukli, Lublin, Polska, ² Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej, UM w Lublinie, Lublin, Polska, ³ Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych WUM, Warszawa, Polska, ⁴ Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, UM we Wrocławiu, Wrocław, Polska, ⁵ Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, UM w Poznaniu, Poznań, Polska, ⁶ Klinika Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, Kraków, Polska, ⁷ Klinika Nowotworów Układu Chłonnego w Warszawie, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa, Polska, ⁸ Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa, Polska, ⁹ Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, UM w Lublinie, Lublin, Polska, ¹⁰ Pracownia Genetyki Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa, Polska, ¹¹ Zakład Medycyny Nuklearnej, Centrum Onkologii w Bydgoszczy, Bydgoszcz, Polska, ¹² Klinika Hematologii CSK MSWiA w Warszawie, Warszawa, Polska, ¹³ Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohematologii, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Gliwicach, Gliwice, Polska, ¹⁴ Oddział Neurochirurgii Szpitala św. Rafała w Krakowie, Kraków, Polska.

1.

EPIDEMIOLOGIA I KLASYFIKACJA

Szpiczak plazmocytowy (SzP) jest nowotworem wywodzącym się z komórek B w końcowym etapie różnicowania, po dokonaniu rekombinacji klasy łańcucha ciężkiego immunoglobuliny, które w przypadkach typowych wydzielają białko monoklonalne. Nowotwory z komórki plazmatycznej obejmują trzy większe grupy chorób: szpiczak plazmocytowy, izolowany guz plazmatyczno-komórkowy i zespoły związane z odkładaniem się immunoglobulin w tkankach. Szpiczak plazmocytowy stanowi wśród wszystkich zachorowań na nowotwory 1–2% przypadków, a 18% wśród nowotworów hematologicznych. Jest drugim pod względem częstości zachorowań nowotworem układu limfoidalnego po przewlekłej białaczce limfocytowej (tab. 1.1.). Zachorowalność w Europie według projektu Surveillance of Rare Cancers in Europe wynosi 4,5–6,0/100 000 populacji. Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, w Polsce w roku 2019 zanotowano 1713 nowych zachorowań, co daje mniejszą od europejskiej częstość zachorowań, ale wydaje się, że wartość ta jest niedoszacowana. Według aktualnych danych *American Cancer Society* (2010–2016), 5-letnie przeżycie chorych na szpiczaka wyniosło 53,9%. Mediana przeżycia chorych na szpiczaka w stadium (ISS) I, II i III wynosi odpowiednio: 62, 44 i 29 miesięcy.

W odniesieniu do zmodyfikowanego systemu oceny zaawansowania R-ISS 5-letnie przeżycia wynoszą odpowiednio 82% dla R-ISS I, 62% dla R-ISS II oraz 40% dla R-ISS III.

Większość przypadków (90%) występuje powyżej 50 r.ż., a mediana wieku w czasie rozpoznania wynosi ok. 70 lat. Nieco częściej chorują mężczyźni (M/K = 1,21). Rozkład współczynników standaryzowanych zachorowań i zgonów w zależności od płci w 2019 r. w Polsce przedstawia tab. 1.2. Zachorowania na szpiczaka mają charakter sporadyczny, jednak ryzyko zachorowania jest 3,7-krotnie większe u osób bezpośrednio spokrewnionych z chorymi.

Stanem przednowotworowym szpiczaka jest gamma-patia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*, MGUS), którą wykrywa się u 3–4% osób w wieku >50 lat i u 5% osób w wieku >70 lat, częściej u mężczyzn (1,5:1). U pacjentów z MGUS nie stwierdza się objawów uszkodzenia narządowego wynikającego z rozrostu plazmocytów (zmodyfikowany CRAB – tzw. SLiM CRAB). Około 80% przypadków szpiczaka powstaje w wyniku ewolucji MGUS innej niż IgM (non-IgM

Tabela 1.1. Nowotwory układu limfoidalnego – struktura zachorowań w 2019 r. Krajowy Rejestr Nowotworów, Polska 2021

Rozpoznanie według ICD-10	%
C.91, Przewlekła białaczka limfocytowa	26
C.90, Szpiczak plazmocytowy	22
C.83, Chłoniak rozlany z dużych komórek B	19
C.81, Chłoniak Hodgkina	9
C.82, Chłoniak grudkowy	6
C.84, Chłoniak z obwodowych komórek T	3
C.85, C.88, C.96	15

n = 7908

Tabela 1.2. Szpiczak plazmocytowy: zachorowania i zgony według płci. Polska, 2019 r.

Rozpoznanie według ICD-10	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni i kobiety
Liczba zachorowań	808	905	1713
Współczynnik standaryzowany (ESP2013)	5,4	4,4	3,17
Liczba zgonów	683	727	1410
Współczynnik standaryzowany (ESP2013)	5	3,5	2,41

MGUS), a 20% - MGUS łańcuchów lekkich (*light-chain immunoglobulin* MGUS, LC-MGUS). Ryzyko ewolucji MGUS w kierunku szpiczaka wynosi 0,5–1%/rok, ale jest ono zależne od stężenia i rodzaju białka monoklonalnego, proporcji wolnych łańcuchów lekkich, zawartości plazmocytów w szpiku i współistnienia immunoparezy.

Odmiana bezobjawowa szpiczaka (*smoldering myeloma*), która jest stanem pośrednim między MGUS a szpiczakiem, występuje u ok. 8% chorych, u których zawartość komórek plazmatycznych w szpiku wynosi zwykle 10–20%, a mediana stężenia białka M w surowicy – 3 g/dl. Podobnie, jak w przypadku MGUS, u chorych ze szpiczakiem bezobjawowym nie stwierdza się objawów uszkodzenia narządowego, natomiast stężenia białka monoklonalnego lub odsetek plazmocytów w biopsji tkankowej są wyższe. W ponad 90% przypadków występuje hipergammaglobulinemia, a u ok. 70% chorych stwierdza się monoklonalne łańcuchy lekkie w moczu. Ryzyko progresji do postaci objawowej szpiczaka wynosi 10% rocznie w ciągu pierwszych 5 lat od rozpoznania.

U ok. 3% chorych, immunofiksacja nie wykazuje białka M, jednak u większości z nich stwierdza się podwyższony poziom wolnych łańcuchów lekkich lub nieprawidłową proporcję ich stężeń. W przypadkach szpiczaka niewydzielającego, rzadziej występuje niewydolność nerek, hiperkalcemia i hipergammaglobulinemia. Z powodu poszerzenia wiedzy dotyczącej biologii choroby, dostępności nowych metod diagnostycznych, a przede wszystkim lepszej oceny rokowania w określonych subpopulacjach pacjentów,

zmianie uległy pewne kryteria dotyczące rozpoznania szpiczaka plazmocyтового.

Pierwotna białaczka plazmatyczno-komórkowa (liczba klonalnych plazmocytów we krwi obwodowej ponad $2 \times 10^9/l$ lub ponad 20% leukocytów w rozmazie krwi obwodowej) występuje w 2–5% przypadków szpiczaka.

Izolowany szpiczak kości występuje u ok. 3–5% chorych, w 65% przypadków u mężczyzn, mediana wieku – 55 lat. Podobne cechy demograficzne wykazuje postać pozakostna szpiczaka. W przypadkach odosobnionych, bez zajęcia szpiku oraz objawów SLiM CRAB leczeniem z wyboru jest miejscowa radioterapia. Pomimo dużej skuteczności leczenia miejscowego, w ciągu 10 lat u $2/3$ chorych dochodzi do rozwinięcia się szpiczaka plazmocyтового.

Pierwotna amyloidoza występuje najczęściej w przypadkach MGUS, ale rozwija się też u ok. 10% chorych na szpiczaka. Mediana wieku – 64 lat, 65–70% chorych stanowią mężczyźni. Choroba łańcuchów lekkich lub ciężkich towarzyszy rozpoznaniu szpiczaka – w 65% przypadków, lub MGUS. Zespół POEMS stanowi 1–2% przypadków rozrostów plazmocytów.

Literatura

Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P, dos Santos FC, Michałek I: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku. *Krajowy Rejestr Nowotworów*, Warszawa 2021, <http://onkologia.org.pl/raporty/>.

Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E et al.: Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *HemaSphere* 2021; 5: 2 (e528).

Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J et al.: Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013; 49: 1374–1403.

Howlader N, Noone AM, Krapcho M et al.: SEER *Cancer Statistics Review*, 1975–2010. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/2013.

McKenna RW, Kyle RA, Kuehl WM et al.: Plasma cell neoplasms. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. (ds.): WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. *IARC: Lyon* 2008, str. 200–213.

Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al.: Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017; 28(suppl_4): iv52-iv61.

Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al.: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15: e538–48.

Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer Statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 7–30; DOI: 10.3322/caac.21332.

2. ROZPOZNANIE SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO I KLASYFIKACJA DYSKRAZJI PLAZMOCYTOWYCH

KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE SZPICZAKA OBJAWOWEGO

Warunkiem rozpoznania szpiczaka plazmocytoowego jest wykazanie obecności klonalnych plazmocytoów za pomocą badania immunofenotypowego szpiku lub badania immunohistochemicznego trepanobiopsji, bądź biopsji tkankowej pozaszpikowego guza plazmocytoowego. Ocena klonalności polega na wykazaniu zaburzonej proporcji plazmocytoów kappa dodatnich do plazmocytoów lambda dodatnich na podstawie badania immunohistochemicznego trepanobiopsji. Cytometria nie jest preferowaną metodą określania odsetka plazmocytoów, a jedynie oceny ich klonalności poprzez określenie stosunku kappa/lambda oraz aberrantnego fenotypu plazmocytoów szpiczakowych. Biopsja aspiracyjna z oceną cytologiczną jest badaniem pomocniczym i nie może stanowić podstawy rozpoznania szpiczaka. W przypadku dysproporcji w ocenie odsetka plazmocytoów między trepanobiop-

sją a rozmazem szpiku, za wartość wiążącą uznaje się wartość wyższą.

Obecność białka monoklonalnego nie jest niezbędna do rozpoznania szpiczaka plazmocytoowego, przy czym zachować należy określenia: szpiczak wydzielający i niewydzielający.

Definicja uszkodzenia narządowego związanego ze szpiczakiem plazmocytoowym (SLiM CRAB), która uległa modyfikacji przez Międzynarodową Grupę Roboczą ds. Szpiczaka została przedstawiona w tabeli 2.1. Szpiczaka plazmocytoowego rozpoznaje się w przypadku stwierdzenia obecności co najmniej jednego z wymienionych objawów, który jest skutkiem klonalnego rozrostu plazmocytoów i tym samym nie może być tłumaczony innym zaburzeniem lub chorobą towarzyszącą.

Tabela 2.1. Zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytoowym (SLiM CRAB)

C (Calcium – wapń)	Stężenie wapnia w surowicy >0,25 mmol/l (>1 m g/dl) powyżej górnej granicy wartości referencyjnej lub >2,75 mmol/l (>11 m g/dl)
R (Renal Insufficiency – niewydolność nerek)	Stężenie kreatyniny w surowicy >177 µmol/l (>2 m g/dl) lub klirens kreatyniny <40 ml/min (mierzony lub wyliczony)
A (Anemia – niedokrwistość)	Stężenie hemoglobiny 2 g/dl poniżej dolnej wartości referencyjnej lub <10 g/dl
B (Bones – kości)	Jedno lub więcej ognisko osteolityczne w klasycznym badaniu radiologicznym, tomografii komputerowej (CT) lub badaniu pozytronowej tomografii emisyjnej (PET-CT)
S (Sixty – 60)	Odsetek klonalnych plazmocytoów w szpiku lub biopsji tkankowej co najmniej 60%
Li (Light chains – łańcuchy lekkie)	Stosunek stężenia klonalnych do nieklonalnych (ang. <i>involved/uninvolved</i>) wolnych łańcuchów lekkich w surowicy ocenianego przy pomocy metody opartej o przeciwciała poliklonalne (Binding Site, UK) co najmniej 100, przy czym stężenie łańcucha klonalnego w surowicy (ang. <i>involved</i>) wynosi co najmniej 100 mg/l
M (Magnetic Resonance – tomografia rezonansu magnetycznego)	Obecność co najmniej dwóch ogniskowych nacieków w badaniu rezonansu kośćca (<i>Whole Body STIR</i>) o wymiarze co najmniej 5 mm każdy

Szpiczaka odosobnionego (*plasmocytoma*) rozpoznaje się poprzez stwierdzenie klonalnego nacieku plazmacytów w biopsji tkankowej pojedynczego guza (kości lub tkanki miękkiej), przy braku innych zmian naciekowych stwierdzanych w badaniach obrazowych (MRI całego ciała, CT lub PET-CT) oraz narządowego uszkodzenia wynikającego z klonalnego rozrostu plazmacytów (SLiM CRAB) (tab. 2.2.).

Kryteria rozpoznania MGUS oraz szpiczaka bezobjawowego przedstawiono w tabeli 2.2. Należy zaznaczyć, że w przypadku MGUS wszystkie wymienione warunki muszą być spełnione, podczas gdy w przypadku szpiczaka bezobjawowego dwa pierwsze warunki są alternatywne. Niedawno wyodrębniono grupę rzadko występujących gammopatii monoklonalnych z zajęciem nerek (*monoclonal gammopathy of renal significance*, MGRS), w których klon komórek B wytwarza białko monoklonalne tworzące złogi w nerkach, co manifestuje się białkomoczem i niewydolnością nerek, ale nie występują inne objawy narządowe charakterystyczne dla szpiczaka plazmacytowego. MGRS jest rzadką chorobą nerek, która różni się od

MGUS patogenezą, manifestacją kliniczną i postępowaniem leczniczym. Depozyty monoklonalnych immunoglobulin lub ich komponentów łańcuchów lekkich lub ciężkich powodują szeroki wachlarz różnorodnych zmian patologicznych od izolowanego białkomoczu do krańcowej niewydolności nerek wymagającej transplantacji nerek. Rozpoznanie MGRS wymaga biopsji nerek. Wczesne rozpoznanie i wdrożenie właściwego leczenia zapobiega nieodwracalnym zmianom nerkowym i niewydolności nerek, co różni tę postać gammapatii monoklonalnej od MGUS, w której nie rozpoczyna się leczenia do czasu progresji choroby. MGRS wymaga szybkiej supresji i eradykacji klonu proliferujących komórek B przez zastosowanie odpowiedniego leczenia. Wybór najwłaściwszego leczenia zależy od wyniku biopsji nerki i powinien być ustalony w ścisłej współpracy między nefrologami, hematologami i patomorfologami. W tabeli 2.3. zestawiono podział dyskrazji plazmacytowych według klasyfikacji WHO 2008, zaktualizowanej w 2016 roku. Klinicznie nadal używana jest klasyfikacja wcześniejsza przedstawiona w tabeli 2.4.

Tabela 2.2. Kryteria rozpoznania gammapatii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu (MGUS) i szpiczaka bezobjawowego

MGUS	MGUS (IgM)	MGUS (kappa lub lambda)	Szpiczak bezobjawowy
Białko monoklonalne w surowicy (IgG lub IgA) <30 g/l	Białko monoklonalne w surowicy (IgM) <30 g/l	Nieprawidłowy stosunek stężeń wolnych łańcuchów lekkich w surowicy (kappa/lambda) (<i>free light chain concentration ratio</i> – FLCr) (<0,26 lub >1,65) oraz Wzrost stężenia klonalnych łańcuchów lekkich (<i>ang. involved</i>) w surowicy przy nieprawidłowym FLCr oraz Brak gammapatii łańcucha ciężkiego w immunofiksacji oraz Białko monoklonalne w dobowej zbiórce moczu <500 mg/24h	Białko monoklonalne w surowicy (IgG lub IgA) ≥30 g/l lub Białko monoklonalne w dobowej zbiórce moczu ≥500 mg/24h
ORAZ			LUB
Odsetek klonalnych plazmacytów w szpiku <10%	Odsetek klonalnych limfoplazmacytów w szpiku <10%	Odsetek klonalnych plazmacytów w szpiku <10%	Odsetek klonalnych plazmacytów w szpiku 10–60%
ORAZ			
Brak SLiM CRAB oraz amyloidozy	Brak objawów niedokrwistości, limfadenopatii oraz innych objawów wynikających z obecności choroby limfoproliferacyjnej	Brak SLiM CRAB oraz amyloidozy	Brak SLiM CRAB oraz amyloidozy

Tabela 2.3. Aktualizacja klasyfikacji WHO 2008 nowotworów wywodzących się z komórki plazmatycznej z roku 2016

Gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (MGUS) IgM*	choroba łańcuchów ciężkich μ choroba łańcuchów ciężkich γ choroba łańcuchów ciężkich α gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (MGUS) IgG/A*
Szpiczak plazmatyczny komórkowy, Szpiczak plazmocytowy	plazmocytoza kości pozaopłuczną plazmocytoza choroba z odkładania monoklonalnych immunoglobulin*
Makroglobulinemia Waldenströma**	
Chłoniak limfoplazmocytowy**	

Tabela 2.4. Klasyfikacja WHO nowotworów wywodzących się z komórki plazmatycznej wykorzystywana klinicznie

Gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (MGUS)	
Szpiczak plazmatyczny-komórkowy	szpiczak bezobjawowy (tłący) szpiczak niewydzielający białaczka plazmatyczno-komórkowa
Guz plazmatyczno-komórkowy	izolowany szpiczak kości pozaopłuczną (pozaszpikowy) guz plazmatyczno-komórkowy
Choroby z odkładania immunoglobulin	amyloidozą pierwotną (AL) choroby łańcuchów lekkich i łańcuchów ciężkich
Szpiczak z osteosklerozą (zespół POEMS)	

LITERATURA

Al-Quran SZ, Yang L, Magill JM et al.: Assessment of bone marrow plasma cell infiltrates in multiple myeloma: the added value of CD138 immunohistochemistry. *Hum Pathol* 2007; 38: 1779-1787.

Ciocchini M, Arbelbide J, Musso CG et al.: Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS): The significance of a new meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2017; 49: 2171-2175.

Rawstron AC, Orfao A, Beksac M et al.: Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica* 2008; 93: 431-438.

Swerdlow S, Campo E, Pileri SA et al.: The 2016 revision of the World Health Organization (WHO) classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016; 127: 2375-2390.

* Nowe jednostki wprowadzone w 2016 roku

** W obrazie występują zarówno nieprawidłowe limfocyty, limfoplazmocyty, jak i plazmocyty

3. DIAGNOSTYKA CYTOGENETYCZNA I CZYNNIKI PROGNOSTYCZNE W SZPICZAKU PLAZMOCYTOWYM

Cytogenetyczne markery prognostyczne – grupa charakterystycznych aberracji cytogenetycznych, typowych dla określonej jednostki chorobowej – służą do identyfikacji pacjentów, u których występuje ryzyko niekorzystnego przebiegu choroby i skróconego całkowitego czasu przeżycia. Określenie czynników prognostycznych jest nieodzowną częścią racjonalnego postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u chorych na szpiczaka plazmocytyowego. W nowotworach tych obecność zmian cytogenetycznych ograniczona jest do populacji plazmocytów, które w prawidłowym szpiku stanowią najwyżej 2% elementów komórkowych. W szpiczaku plazmocytyowym wzrasta populacja komórek plazmatycznych w szpiku, a ich odsetek zmienia się wraz ze stadium choroby, przy czym w trakcie rozwoju choroby rośnie również komplikacja zmian genomowych. Częstość występowania najpowszechniejszych aberracji w szpiczaku plazmocytyowym, ich znaczenie kliniczne i zalecenia co do częstotliwości ich badania zestawiono w tabeli 3.1.

Obecność zmian pierwotnych, takich jak specyficzne translokacje angażujące gen ciężkiego łańcucha immunoglobulin (IGH) czy powielenie chromosomów nieparzystych (hiperdiploidia), wiąże się bezpośrednio z typem molekularnym szpiczaka. Zmiany wtórne, takie jak $\text{del}(17p)$ czy delecja 1p (TP73) przebiegająca z powieleniem 1q, odzwierciedlają proces progresji choroby.

DIAGNOSTYKA CYTOGENETYCZNA

Molekularno-cytogenetyczne klasyfikacje ryzyka są nie tylko podsumowaniem stanu obecnej wiedzy, dotyczącej zaburzeń genetycznych i molekularnych w szpiczaku plazmocytyowym, ale stanowią przede wszystkim praktyczną wskazówkę oceny znaczenia prognostycznego wykrytych zmian genetycznych. W latach ubiegłych zostały już zdefiniowane najczęściej występujące, znaczące klinicznie aberracje, wykrywane w nowotworowych komórkach plazmatycznych. Do ich detekcji rekomendowana jest metoda fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (*fluorescence in situ hybridization*, FISH). Identyfikacja wybranych aberracji w plazmocytach szpiku pozwala na stratyfikację pacjentów do grup ryzyka cytogenetycznego. Międzynarodowe grupy ekspertów w większości uznają natomiast, że dodatkowe badanie kariotypu u wszystkich nowo zdiagnozowanych pacjentów ze

szpiczakiem jest procedurą nadmiarową. Analiza kariotypu prążkowego, jako uzupełnienie badania FISH, powinna być stosowana jedynie dla oceny przypadków szczególnych, np. w wymagających tego badaniach klinicznych lub dla badań naukowych.

Klasycznie stosowany w laboratoriach diagnostyki cytogenetycznej zestaw sond (tzw. panel szpiczakowy) pozwala na zdefiniowanie: liczby kopii genów TP53 na chromosomie 17 i obecności fuzji IGH::FGFR3, IGH::MAF oraz (oznaczenia obecnie rzadziej stosowane) fuzji IGH::CCND1 i liczby kopii genu DLEU1 z chromosomu 13. W ostatnich latach definitywnie potwierdziły się dane wskazujące na związek zaburzeń chromosomu 1 ($1p-/1q+$), to jest delecji fragmentu jego krótkiego ramienia ($1p36$, TP73) z równoczesnym powieleniem fragmentu długiego ramienia ($1q21$), z pogorszeniem rokowania. Konstatacja ta znalazła odbicie w wytycznych *Revised2 International Staging System* (R2-ISS) opublikowanych przez International Myeloma Working Group (IMGW) i Mayo Clinic (stratyfikacja szpiczaka i terapii dostosowanej do ryzyka – *Stratification for Myeloma & Risk-Adapted Therapy*, SMART) oraz European Society for Medical Oncology (ESMO). Tak więc analiza statusu chromosomu 1 weszła do kanonu badania podstawowego w szpiczaku.

Obecna rewizja ISS (R2-ISS) wykorzystuje różne dostępne narzędzia prognostyczne, pozwalające na określenie ryzyka na podstawie poziomu ISS (obciążenie nowotworem), poziomu LDH (dehydrogenazy mleczanowej) i obecności aberracji zidentyfikowanych w badaniu FISH, takich jak $\text{del}(17p)$, $t(4;14)$ i $1p-/1q+$. Cechy te zostały połączone, aby zdefiniować addytywną punktację dla stratyfikacji pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem w celu stworzenia jednolitego wskaźnika prognostycznego (tab. 3.2.).

W porównaniu z R-ISS, nowy R2-ISS dodaje $1p-/1q+$ do wyniku, a jego obliczenie uwzględnia znaczenie prognostyczne współistnienia kilku zaburzeń cytogenetycznych. Zalecenia IMGW (2022) ograniczają się obecnie do oceny $t(4;14)$, $t(14;16)$ oraz $\text{del}(17p)$ i statusu $1q/1p$. Zaburzenia $t(4;14)$, $t(14;16)$ i $\text{del}(17p)$ były uwzględnione w poprzedniej stratyfikacji ryzyka *Revised International Staging System* (R-ISS, 2015), nieobjętej wówczas znaczenia zaburzenia $1q/1p$.

Tabela 3.1. Znaczenie kliniczne i częstość występowania aberracji cytogenetycznych w szpiczaku plazmocytowym

Aberracja	Częstość występowania	Przebieg choroby i rokowanie	Częstotliwość wykonywania oznaczenia
Delecja 17p13 (delecja TP53)	podczas diagnozy <10%, w chorobie zaawansowanej >30%	• niekorzystne rokowanie • bardziej agresywny przebieg • krótki okres trwania odpowiedzi na wysokodawkową chemioterapię • możliwe zajęcie OUN	powtarzać w razie potrzeby*
Aberracje 1p/1q (1p-/1q+)	podczas diagnozy 30~40%, w chorobie zaawansowanej >70%	• niekorzystne rokowanie • wyższe ryzyko progresji może współwystępować z innymi czynnikami niekorzystnie rokującymi jak t(4;14)	powtarzać w razie potrzeby*
14q32 (rearanżacja IGH z różnymi partnerami)			
z MAFC (16q23) t(14;16)	5-7%	• niekorzystne rokowanie	Jednorazowo
z MAFB (20q11) t(14;20)	ok. 2%		
z FGFR3/MMSET (4p16) t(4;14)	15-20%	• pośrednie rokowanie przy terapii bortezomibem • niekorzystne rokowanie, krótki okres remisji po wysokodawkowej chemioterapii	Jednorazowo
z CCND1 (11q13) t(11;14)	ok. 15%	• standardowe rokowanie	jednorazowo (wg ESMO powtarzać przy nawrocie)
z CCND2 (12p13) t(12;14)	<1%		
z CCND3 (6p21) t(6;14)	2-4%		
z MYC (8q24) t(8;14)	1-3%	• niekorzystne rokowanie • występuje w bardziej zaawansowanych stadiach	powtarzać w razie potrzeby*
inne aberracje MYC	1-20%		
Inne zaburzenia			
Hiperdiploidia (trisomie 3, 5, 7, 9, 11, 15, 21 – obecne co najmniej dwie takie trisomie)	40-50%	• tendencja do łagodniejszego przebiegu	jednorazowo
Delecja/monosomia 13 (delecja DLEU1)	40-50%	• niekorzystne rokowanie, jeśli utrata jest widoczna w obrazie kariotypowym (obecnie uznawane za czynnik mniej istotny)	jednorazowo
Hipodiploidia (<44 chr/kom)	13-40%	• niekorzystne rokowanie	powtarzać w razie potrzeby*
Hipotetraploidia (<88 chr/kom)		• wysokie ryzyko progresji	

* Nawrót, progresja, zmiana leczenia.

Klasyfikacja mSMART 3.0 (Mayo Clinic) wymaga oceny obecności del(17p) lub mutacji *TP53*, translokacji t(4;14), t(14;16) oraz t(14;20), a także powielenia 1q (tab. 3.3.). Klasyfikacja mSMART definiuje te zmiany, to jest utratę fragmentu chromosomu 17p, mutację genu *TP53*, fuzję IGH::FGFR3 w wyniku translokacji t(4;14), IGH::MAF w wyniku translokacji t(14;16), IGH::MAFB w wyniku translokacji t(14;20), powielenia 1q jako cechy wskazujące na szpiczaka mnogiego wysokiego ryzyka. Obecność jakichkolwiek dwóch czynników wysokiego ryzyka określa szpiczaka *double-hit* (podwójnego uderzenia), a obecność trzech lub więcej czynników wysokiego ryzyka wskazuje na szpiczaka *triple-hit*.

Wytyczne ESMO (2021) zalecają wykonanie pełnego badania cytogenetycznego (kariotyp i FISH) dla oceny obecności del(17p), t(4;14), t(14;16), utraty 1p/ powielenia 1q oraz obecności t(11;14). Te badania są obowiązkowe w trakcie diagnozy, zaś przy nawrocie należy powtórzyć ocenę statusu *TP53* (del 17p), 1q/1p oraz t(11;14). Użycie zaawansowanych technik, takich jak profilowanie ekspresji genów (*gene expression profiling*, GEP) czy sekwencjonowanie następnej generacji (*next generation sequencing*, NGS) powinno być ograniczone do badań klinicznych.

Obecnie różne grupy ekspertów wskazują wagę aberracji dodatkowych, występujących niezależnie bądź

wspólnie z innymi zaburzeniami cytogenetycznymi. Rola zaburzeń genu *MYC* nie została jednoznacznie zdefiniowana, zdaje się jednak wiązać z pogorszeniem rokowania. Natomiast współobecność trisomii chromosomów nieparzystych może w pewnej mierze znosić cechy wysokiego ryzyka cytogenetycznego u pacjentów obciążonych delecją *TP53* czy translokacjami t(4;16) i t(4;20). W kilku badaniach wykazano również, że bialleliczna del(17p) jest związana ze znacznie gorszym rokowaniem, podobnie jak utrata funkcji genu *TP53*, będąca skutkiem mutacji, która pogarsza rokowanie chorych z del(17p). W wielu światowych ośrodkach można obecnie zauważyć tendencję do rozszerzania zakresu badań FISH o dodatkowe aberracje.

Ocena znaczenia klinicznego poszczególnych aberracji ulega z czasem pewnym modyfikacjom. I tak, nie wszystkie analizy potwierdziły negatywne znaczenie rokownicze t(4;14), a w erze nowych terapii chorzy mogą mieć podobne rokowanie, jak grupa standardowego ryzyka. Z tego powodu t(4;14) nie zawsze była uznawana za zmianę wysokiego ryzyka, na przykład według klasyfikacji mSMART 2.0 chorzy z t(4;14) stanowili grupę o rokowaniu pośrednim, a nie złym, chociaż należy wspomnieć, że w najnowszej rewizji klasyfikacji mSMART 3.0, zrezygnowano z wydzielania grupy o ryzyku pośrednim, a t(4;14) została włączona do zmian

Tabela 3.2. Definicja grup ryzyka R2-ISS w nowo zdiagnozowanym szpiczaku plazmocytowym

Czynnik ryzyka	Punktacja ryzyka
ISS ^a II	1
ISS III	1,5
Del(17p)	1
wysokie LDH	1
t(4;14)	1
1q+	0,5
Ryzyko (Grupa rokownicza)	Sumaryczna punktacja ryzyka
niskie (I)	0
nisko-pośrednie (II)	0,5-1
pośrednio-wysokie (III)	1,5-2,5
wysokie (IV)	3-5

^aISS – International Staging System

związanych z gorszym rokowaniem. Podobny podział został również zaproponowany przez ekspertów IMWG. Zmiana dotyczy także oceny statusu fuzji IGH::CCND1 i liczby kopii genów DLEU1 z chromosomu 13 – wykonanie badania w kierunku tych aberracji nie jest już bezwzględnie wymagane przed rozpoczęciem leczenia.

W Polsce wprowadzenie produktów rozliczeniowych NFZ dla badań genetycznych umożliwiło finansowanie badań cytogenetycznych, dzięki czemu ocena ryzyka cytogenetycznego może być refundowana. W polskich kryteriach kwalifikacji do leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego znajduje się wymóg wykonania badania cytogenetycznego. W zakresie świadczenia gwarantowanego (<https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych>, Załącznik B.54.) warunkiem zastosowania odpowiedniego leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego jest udokumentowanie statusu del(17p), t(4;14) i t(14;16).

W trakcie trwania choroby (monitorowanie leczenia) badanie cytogenetyczne należy powtórzyć zawsze, gdy dochodzi do wznowy czy progresji. Należy ocenić wówczas status zmian wtórnych, tj. del(17p) i zaburzenia 1p/1q, które mogą pojawiać się w trakcie cytogenetycznej progresji zmian, zmieniając status ryzyka, a co za tym idzie – sposób optymalnego leczenia pacjenta.

PROCEDURA LABORATORYJNA

Dla oceny cech wysokiego ryzyka można użyć różnego typu sond DNA (sondy fuzyjne, rozdzielcze lub

punktowe), posługując się przy tym różnymi algorytmami laboratoryjnymi. Pamiętajmy, że wykonanie cytogenetycznego badania FISH w nowo zdiagnozowanym szpiczaku plazmocytoowym (badanie pierwszorazowe) jest niezbędne dla oceny cech wysokiego ryzyka. Konieczna jest ocena najistotniejszych zaburzeń: del(17p), t(4;14) i t(14;16). Aktualne wytyczne wskazują konieczność rozszerzenia podstawowego „panelu szpiczakowego” o sondę umożliwiającą ocenę statusu chromosomu 1 (delecja 1p / powielenie 1q). Z drugiej jednak strony odchodzi się od rutynowego oznaczania statusu chromosomu 13, a także t(11;14). W panelu rozszerzonym mogą znaleźć się ponadto centromery chromosomów 3, 7, 9 i 15 oraz gen MYC (8q24) czy del(13q), a także inne zmiany, w zależności od indywidualnej potrzeby.

Reasumując, ocena ryzyka cytogenetycznego powinna być wykonywana u każdego chorego przed rozpoczęciem leczenia, a w trakcie trwania choroby – gdy dochodzi do wznowy czy progresji.

Przedstawiony poniżej algorytm diagnostyczny (rycina 3.1.) pozwala na wykrycie obecności aberracji najsilniej wpływających na dalsze postępowanie terapeutyczne. Ze względu na indywidualne wymagania szpitali lub/i laboratoriów cytogenetycznych, zwłaszcza dotyczące strategii finansowania badań genetycznych, równouprawnione są dwa tryby postępowania:

1) W trybie pierwszym – jednoetapowym – stosuje się jednocześnie 4 sondy wykrywające złe rokujące zmiany: delecje *TP53* (17p) i zaburzenia

Tabela 3.2. Stratyfikacja ryzyka dla szpiczaka mnogiego według Mayo Clinic (mSMART 3.0)

Aberracje wysokiego ryzyka ^a (40% nowo zdiagnozowanych pacjentów)	Aberracje standardowego ryzyka ^a (60% nowo zdiagnozowanych pacjentów)
• t(4;14) • t(14;16) • t(14;20) • delecja 17p (utrata <i>TP53</i>) • mutacje <i>TP53</i> • powielenie 1q	• trisomie (chromosomów nieparzystych)^b • t(11;14)^c • t(6;14)
→ <i>double hit myeloma</i>: jakiegokolwiek 2 aberracje wysokiego ryzyka → <i>triple hit myeloma</i>: jakiegokolwiek 3 aberracje wysokiego ryzyka	

^a W badaniu FISH lub równoważnym.

^b Trisomie mogą redukować wysokie ryzyko.

^c Obecność t(11;14) może być związana z białaczką plazmocytoową.

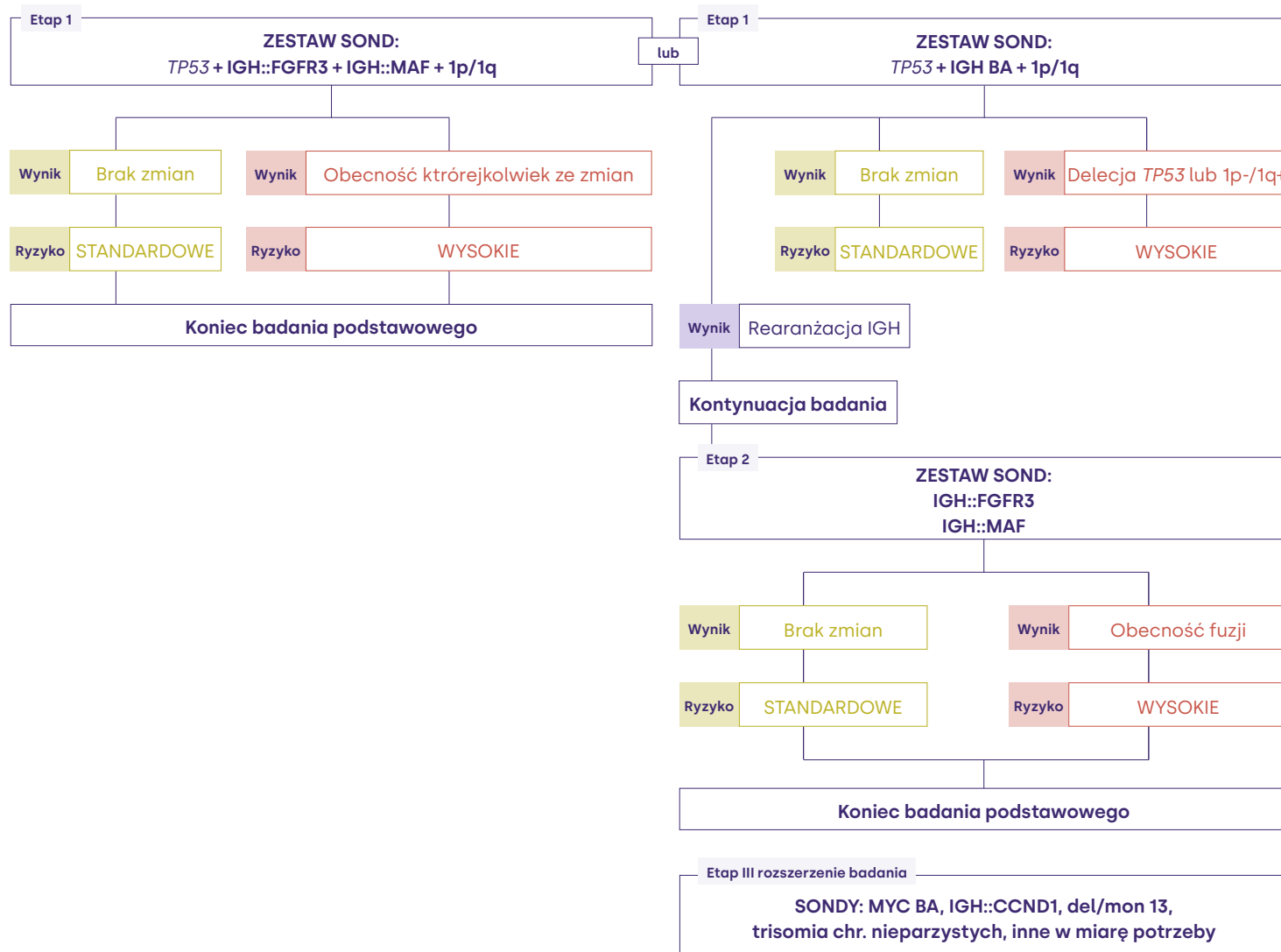
1p/1q z utratą TP73 oraz źle rokujące fuzje genowe: IGH::FGFR3 w translokacji t(4;14), IGH::MAF w translokacji t(14;16). Wynik badania u wszystkich testowanych pacjentów obejmuje wszystkie źle rokujące czynniki jednocześnie.

2) Tryb drugi – oszczędnościowy – składa się z dwu następujących po sobie etapów. W etapie I końcową ocenę ryzyka cytogenetycznego uzyska około połowa pacjentów: ci bez zmian w obrębie badanych regionów i ci ze źle rokującymi delecjami TP53 (17p) i TP73 (1p/1q), podczas gdy pozostali będą wymagać dalszej diagnostyki. W etapie II, dotyczącym pacjentów z wykazaną uprzednio rearanżacją genu IGH, będzie przeprowadzone określenie partnera rearanżacji IGH. Odpowiedź uzyskamy tu dla kolejnych ~20% pacjentów, wykazujących rearanżację genu FGFR3 i przypadków z rearanżacją MAF (5-7%),

zaś pozostali będą w większości należeć do grupy o rokowaniu standardowym. W tej ostatniej grupie można kontynuować badania FISH dla bardziej precyzyjnej oceny ryzyka cytogenetycznego.

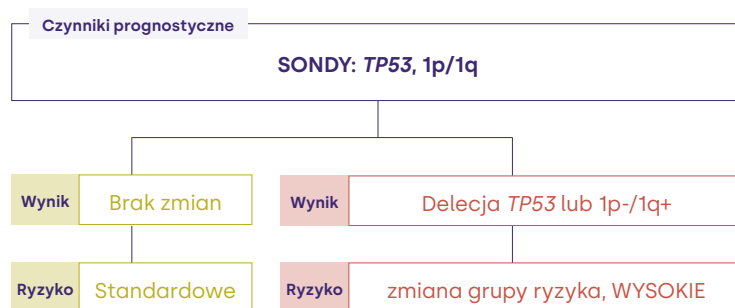
W trakcie trwania choroby (monitorowanie leczenia) badanie cytogenetyczne należy powtórzyć zawsze, gdy dochodzi do wznowy czy progresji ([rycina 3.2.](#)). Należy ocenić wówczas status del(17p) i zaburzenia 1p/1q, ewentualnie obecność (odsetek) zmian wykrytych w badaniu pierwszorazowym. Interpretacja uzyskanych wartości zależy od statusu zmian, oznaczonego w badaniu pierwotnym, stąd w skierowaniu warto ująć wynik wcześniejszej oceny cytogenetycznej (o ile jest znany). Jeśli w trakcie diagnostyki szpiczaka badanie cytogenetyczne nie było wykonywane, należy przeprowadzić ocenę cytogenetyczną według procedury badania pierwszorazowego.

Rycina 3.1. Zalecany algorytm cytogenetycznego badania pierwszorazowego u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (alternatywnie A lub B)

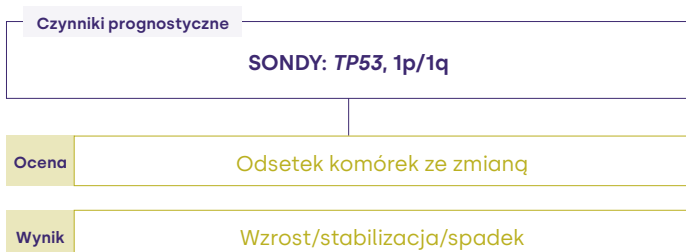


Rycina 3.2. Badanie cytogenetyczne (kolejne) w trakcie monitorowania pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

A. Pacjent bez delecji *TP53* lub zaburzeń 1p/1q (utrata/ powielenie) w badaniu pierwszorazowym



B. Pacjent z delecją *TP53* lub z zaburzeniami 1p/1q (utrata/ powielenie) w badaniu pierwszorazowym/poprzednim



C. Badanie dodatkowe (np. uzupełnienie badania kariotypowego)



WYKONANIE BADANIA CYTOGENETYCZNEGO

Pobranie materiału diagnostycznego wykonuje się wyłącznie po uzyskaniu *Deklaracji świadomej zgody pacjenta na badanie genetyczne* i zapoznaniu się ze szczegółową *Procedurą pobrania i transportu*, opracowaną przez laboratorium cytogenetyczne, wykonujące badanie. Pobranie szpiku jest przeprowadzane przez przeszkolony personel medyczny, zgodnie z prawidłami sztuki lekarskiej. Szczególne przygotowanie chorego przed pobraniem próbki diagnostycznej nie jest wymagane. Kluczowy jest natomiast moment pobrania szpiku: bezwzględnie należy to zrobić przed rozpoczęciem leczenia mogącego wpłynąć ujemnie na kondycję komórek (sterydo-, chemo-, radioterapia), z wyłączeniem sytuacji zagrażających życiu. Zwykle wystarczającą porcją do wykonania pełnego oznaczenia jest 2-5 ml szpiku kostnego/komórek nacieku. Materiał należy pobrać jałowo, do sterylnych próbek z heparyną (lub innym antykoagulantem, według wskazań laboratorium, w zależności od stosowanej techniki oznaczania). Po pobraniu należy materiał delikatnie wymieszać, aby uniknąć powstawania skrzepów. Do badań cytogenetycznych powinna

być przeznaczona pierwsza pobrana porcja szpiku. Każda pobrana próbka musi być opisana w sposób umożliwiający jednoznaczną identyfikację pacjenta (imię i nazwisko, PESEL, ID – szpitalny numer identyfikacyjny). Lekarz pobierający odpowiada za zgodność danych na etykiecie z danymi na skierowaniu, w tym za wypełnienie daty i godziny pobrania. Zgodność taką lekarz potwierdza swoim oznaczeniem (podpis/pieczęć) na skierowaniu.

Formularz skierowania opracowuje i dostarcza laboratorium cytogenetyczne. Zawiera on dane identyfikujące pacjenta, rozszerzoną diagnozę (z zaznaczeniem przyczyny badania: rozpoznanie/monitorowanie leczenia), szczegóły zamawianego badania (zlecane oznaczenia) oraz inne, zgodnie z wymaganiami prawa, w tym zgodę pacjenta na badanie genetyczne. Jeśli dane te nie zostaną dostarczone do laboratorium, rozpoczęcie oceny cytogenetycznej nie będzie możliwe. W szczególności brak zgody pacjenta skutkować może reperkusjami prawnymi wobec laboratorium, które bez zgody wykonałoby badanie i ujawniło (dostarczyło lekarzowi zlecającemu) wyniki badania genetycznego. Także

brak informacji na temat etapu choroby (badanie pierwszorazowe czy monitorowanie) implikuje konieczność uściślenia zakresu zamówionego badania. Materiał diagnostyczny należy dostarczyć do laboratorium natychmiast po pobraniu. Jeśli jego przechowanie jest bezwzględnie konieczne, np. z uwagi na planowane pobranie od kolejnego pacjenta, należy umieścić go w temp. od +4 do +8°C (lodówka), nie dłużej niż na 3 godziny, w szczelnie zamkniętych pojemnikach pierwotnych. Niedopuszczalne jest zamrażanie pobranego materiału biologicznego, a także jego ekspozycja na UV. Materiał do badań z kompletnym skierowaniem powinien być transportowany do laboratorium w jak najkrótszym czasie, w sposób uniemożliwiający jego kontaminację. Sprawne dostarczenie materiału do laboratorium ma podstawowe znaczenie, ponieważ w pobranej próbce odsetek żywych plazmocytołów szybko spada, a z czasem ocena cytogenetyczna staje się niewykonalna lub uzyskany wynik nie jest informatywny. Jeśli materiał przekazywany jest w obrębie tej samej jednostki (szybkie przeniesienie z gabinetu pobrań do laboratorium – do 1 godziny), może on pozostać na czas transportu w temperaturze pokojowej (od +15 do +25°C). Jeśli jednak wymagany jest dłuższy transport, musi pozostawać przez całą drogę (maksymalnie do 24 godzin) w warunkach chłodniczych (od +4 do +8°C). Nie wolno przy tym dopuścić do zamrożenia komórek (pojemnik pierwotny nie może stykać się bezpośrednio z wkładem chłodzącym), ani do ekspozycji materiału na UV.

Materiał diagnostyczny, wraz z kompletnym skierowaniem, przekazywany jest pracownikowi laboratorium. Pracownia może odmówić przyjęcia materiału

do badań, jeśli wystąpiła nieskorygowana niezgodność skierowania z opisem materiału lub próbki są uszkodzone. Przyczyną odmowy wykonania badania przez laboratorium może być też brak świadomej zgody pacjenta na badanie genetyczne (co wyklucza możliwość wykonania badania cytogenetycznego). W takich przypadkach dalsze postępowanie z materiałem laboratorium musi uzgodnić ze Zleceniodawcą.

Dla kompetentnej oceny ryzyka cytogenetycznego jednakowo istotne są: prawidłowe pobranie materiału do badania, zastosowanie właściwej techniki badania FISH oraz fachowa interpretacja uzyskanych wyników (tab. 3.4.).

Prawidłowo przeprowadzone badanie cytogenetyczne w szpiczaku plazmocytołowym dostarcza klinicyście kluczowych informacji wykorzystywanych w procesie planowania leczenia pacjenta. Opis trybu pobrania materiału do diagnostyki zawiera załączony Algorytm pobrania i transportu materiału na badanie cytogenetyczne (FISH) u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytołowym (materiał szkoleniowy stworzony w ramach XX Warsztatów Sekcji Cytogenetyki Hematoonkologicznej, Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka, Bydgoszcz, 20-21 października 2022). Skrócony opis trybu postępowania diagnostycznego w laboratorium zawiera załączony Algorytm wykonania badania cytogenetycznego (FISH) i wydania wyniku u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytołowym (materiał szkoleniowy, materiał szkoleniowy, stworzony w ramach XX Warsztatów Sekcji Cytogenetyki Hematoonkologicznej, Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka, Bydgoszcz, 20-21 października 2022).

TABELA 3.4. →

Tabela 3.4. Wymagania wobec materiału i stosowanej metodyki FISH w szpiczaku plazmocytowym

Materiał	Metoda diagnostyczna
Niezbędne jest pobranie komórek nowotworowych przed rozpoczęciem leczenia (sterydo-, chemo-, radioterapia).	Rekomendowane są metody diagnostyki FISH z uprzednią identyfikacją komórek plazmatycznych (znakowanie plazmocytów: C-Ig-FISH*, T-FISH**, sortowanie, separacja immunomagnetyczna).
Do badania cytogenetycznego należy przeznaczyć pierwszą porcję (2-5 ml) nierozcieńczonego szpiku kostnego z zajęciem nowotworowym.	Procedurę laboratoryjną powinno się zacząć bezpośrednio po otrzymaniu materiału.
Materiał należy pobrać jałowo do sterylnych probówek z heparyną (lub innym antykoagulantem, wg wskazań laboratorium, w zależności od stosowanej techniki oznaczania).	Badanie FISH powinno być przeprowadzone zgodnie ze skierowaniem.
Pobraną próbkę należy dostarczyć do laboratorium w możliwie najkrótszym czasie. Maks. czas dostarczenia próbki to 24 godz. w warunkach chłodniczych. Nie zamrażać, nie wystawiać na działanie wysokich temperatur i UV.	Znakowanie powinno być przeprowadzane adekwatnymi sondami FISH, posiadającymi certyfikat CE-IVD. Analiza wzoru znakowania powinna być przeprowadzona wyłącznie w komórkach plazmatycznych.
Za prawidłowość danych na skierowaniu odpowiada lekarz zlecający badanie. Skierowanie musi zawierać dane identyfikujące pacjenta, datę i godzinę pobrania, określenie przyczyny badania (rozpoznanie/monitorowanie leczenia), szczegóły zamawianego badania (zlecane oznaczenia) oraz inne dane, zgodnie z wymaganiami prawa, w tym zgody pacjenta na badanie genetyczne .	Jeśli odsetek plazmocytów w szpiku wynosi <1%, badanie FISH jest niemiarodajne. Analiza FISH bez uprzedniej identyfikacji plazmocytów jest dopuszczalna sporadycznie. Poniżej 30% plazmocytów w szpiku obowiązuje bezwzględny wymóg identyfikacji komórek plazmatycznych przed oceną FISH.
W przypadku uzyskania zbyt niskiego odsetka plazmocytów w próbce (<1%) konieczna jest powtórna aspiracja szpiku.	Zalecana liczba analizowanych PLAZMOCYTÓW ze zmian – 50 jąder interfazowych. Zalecana liczba analizowanych PLAZMOCYTÓW bez zmian – 100 jąder interfazowych. Każdorazowo ocenę powinien potwierdzić drugi diagnosta laboratoryjny.
	Interpretacja uzyskanego wyniku znakowania FISH: <i>cut-off</i> zostaje ustalony w zależności od granicy błędu wyznaczonej w laboratorium dla każdej sondy. Brak pełnych danych na skierowaniu będzie skutkować wstrzymaniem wydania wyniku.

* C-Ig-FISH – Cytoplasmic Immunoglobulin FISH.

** T-FISH – Target FISH.

LITERATURA

Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P et al.: Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: The experience of the Intergrroupe Francophone du Myelome. *Blood* 2007; 109: 3489-3495.

Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS et al.: International Myeloma Working Group. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia* 2014; 28: 269-277.

Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E et al.: On behalf of the EHA Guidelines Committee and ESMO Guidelines Committee. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Onc* 2021; 32(3): 309-322.

Dispenzieri A et al.: *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 323-341; Kumar SK et al.: *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 1095-1110; Mikhael JR et al.: *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 360-376. v14 //last reviewed August 2018.

D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ et al.: Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for overall survival in multiple myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report within the HARMONY Project. DOI: 10.1200/JCO.21.02614. *J Clin Oncol* 2022; 40, 29: 3406-3418.

Glitza IC, Lu G, Shah R, Bashir Q, Shah N et al.: Chromosome 8q24.1/c-MYC abnormality: A marker for high-risk myeloma. *Leuk Lymphoma* 2015; 56: 602-607.

Greipp PR, San Miguel J, Durie B, Ganc I et al.: International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3412-3420.

Kumar SK, Callander NS, Alsina M et al.: Multiple myeloma, version 3.2018. Futured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 1: 11-20.

Mikhael JR, Dingli D, Roy V et al.: Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: Updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Guidelines 2013. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 360-376.

Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al.: Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28(suppl_4):iv52-iv61.

Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S et al.: Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2863-2869.

Rajan AM, Rajkumar SV: Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice. *Blood Cancer J* 2015; 5: e365.

Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al.: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15: e538-548.

Rajkumar SV: Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* 2022; 97: 1086-1107, <https://doi.org/10.1002/ajh.26590>.

4. Diagnostyka obrazowa

Ból kostny, jeden z najczęstszych objawów szpiczaka plazmocytoowego, występuje u około $\frac{2}{3}$ w momencie rozpoznania i niemal u wszystkich chorych w przebiegu choroby. Obrazowanie medyczne pozwalające na dokładne określenie obecności, liczby i lokalizacji zmian ogniskowych kośćca jest niezbędnym elementem wstępnego postępowania diagnostycznego oraz oceny stopnia zaawansowania choroby, jako że zmiany osteolityczne, jako jeden z elementów uszkodzenia narządowego oraz zmiany pozakostne będące biomarkerem nowotworu, definiują aktywną chorobę i stanowią wskazanie do niezwłocznego rozpoczęcia terapii.

Choć **konwencjonalne badanie radiologiczne** stosowane jest od wielu lat i nadal pozostaje ważnym elementem podstawowej przesiewowej diagnostyki, charakteryzuje się ono wieloma istotnymi ograniczeniami. Podstawowe wady tej techniki to: niska czułość detekcji zmian osteolitycznych, trudności w ocenie niektórych obszarów kośćca (miednica, kręgosłup), brak możliwości rozróżnienia złamań kręgów wtórnych do

osteoporozy od złamań patologicznych w przebiegu szpiczaka, a także brak możliwości przeprowadzenia dokładnej oceny odpowiedzi na leczenie, ze względu na zbyt niską czułość techniki względem procesu gojenia kości. Wobec wymogów diagnostycznych narzucanych przez nowe kryteria rozpoznania szpiczaka plazmocytoowego konwencjonalna radiologia jest niewystarczająca (tab. 4.1.).

Aktualnie nowe techniki obrazowania - niskodawkowa tomografia komputerowa całego ciała (whole-body low-dose computed tomography, **WB-LDCT**), tomografia rezonansu magnetycznego (magnetic resonance imaging, **MRI**) i pozytronowa tomografia emisyjna (positron emission tomography, **PET/CT**), stanowią jeden ze środków umożliwiających rozpoznanie objawowej postaci szpiczaka plazmocytoowego według zmodyfikowanych kryteriów SLiM CRAB, a także monitorowanie przebiegu choroby i ocenę głębokości odpowiedzi na leczenie.

Ryc. 4.1. RTG czaszki – liczne ogniska osteolityczne.

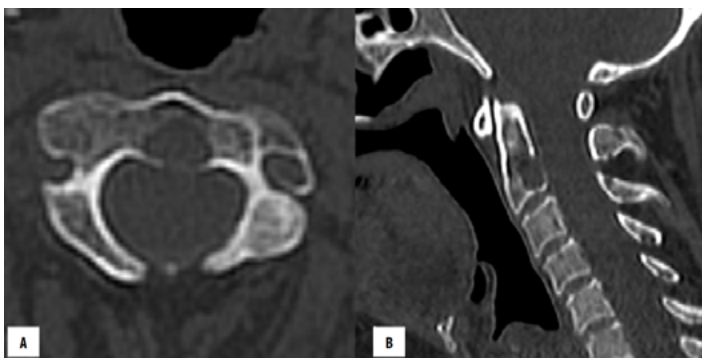


Tabela 4.1. Zalety i wady technik obrazowania stosowanych w wykrywaniu zmian kostnych w przebiegu szpiczaka plazmocytoowego

	Zalety	Wady
	Niski koszt Szeroka dostępność Długa historia stosowania/walidacja Możliwość lepszego wykrywania zmian w obrębie czaszki, kończyn	Niska czułość w obrazowaniu zmian osteolitycznych Zmiany litczne widoczne jedynie w przypadku zaawansowanego uszkodzenia kości Dyskomfort pacjenta podczas repozycjonowania, konieczność naświetlenia wielu klisz Długi czas akwizycji obrazu Użyteczność ograniczona jedynie do zmian kostnych Możliwość zaistnienia potrzeby powtórzenia badań
WBXR		
WBLDCT	Wysoka czułość i specyficzność Możliwość jednoczesnego uwidocznienia zmian osteolitycznych, zmian pozaszpikowych oraz zajęcia szpiku kostnego Informacja nt. struktury trójwymiarowej na potrzeby planowania radioterapii oraz biopsji lub operacji ortopedycznych wykonywanych pod kontrolą TK Krótki czas akwizycji Niski koszt w porównaniu z MRI i PET Wygoda pacjenta	Ryzyko niewykrycia zmian w obrębie żeber i czaszki Niejasne znaczenie prognostyczne liczby zmian Wyższa ekspozycja na promieniowanie jonizujące w porównaniu z WBXR Wyższy koszt w porównaniu z WBXR
PET/CT	Ocena czynnościowa aktywności choroby i metabolicznej odpowiedzi na zastosowane leczenie Aktywność metaboliczna zmian ogniskowych czynnikiem prognostycznym odpowiedzi na leczenie Uwidocznienie zmian pozaszpikowych Nowe radioznaczniki poszerzające możliwości diagnostyczne	Wysoki koszt w porównaniu z WBXR i WBLDCT Słaba rozdzielczość przestrzenna <5 mm Zróznicowany wychwyt FGD przez szpiczaka Niejednoznaczna wartość diagnostyczna w obrazowaniu zmian zlokalizowanych w regionach objętych stanem zapalnym
MRI	Brak narażenia na promieniowanie jonizujące Możliwość jednoczesnego uwidocznienia zmian ogniskowych szpikowych i pozaszpikowych oraz zajęcia szpiku kostnego Liczba wykrytych zmian ogniskowych czynnikiem prognostycznym odpowiedzi na leczenie Wysoka czułość w wykrywaniu kompresji rdzenia kręgowego i nerwów rdzeniowych Informacja nt. struktury trójwymiarowej na potrzeby planowania radioterapii oraz biopsji lub operacji ortopedycznych wykonywanych pod kontrolą TK	Wysoki koszt w porównaniu z WBXR i WBLDCT Długi czas akwizycji danych Brak możliwości zastosowania u grupy pacjentów z obiektami metalowymi wewnątrz ciała Ryzyko mylnego zinterpretowania nacieku kostnego jako zmiany osteolitycznej (nadreprezentacja zmian osteolitycznych) Ograniczenie pola obrazowego, artefakty ruchowe

WBLDCT jako nowoczesna technika obrazowania kośćca, oferuje lepszą od podstawowych zdjęć radiologicznych jakość obrazu, bez konieczności stosowania środków kontrastowych. Cechuje się wysoką rozdzielczością przestrzenną mającą szczególne znaczenie podczas planowania biopsji oraz interwencji ortopedycznych i radioterapeutycznych, łatwością wykonania i krótkim czasem akwizycji danych, co jest istotne dla pacjentów gorzej tolerujących długo trwające badania obrazowe. Umożliwia wykrycie miejsc uszkodzenia kości potencjalnie zagrożonych wystąpieniem złamania patologicznego z konsekwencjami neurologicznymi. Ekspozycja na promieniowanie rentgenowskie w trakcie WBLDCT jest 2- a nawet 3-krotnie mniejsza w porównaniu ze standardowym badaniem CT. Protokoły WBLDCT mogą być realizowane w oparciu o już istniejące technologie tomografii komputerowej, dzięki czemu metoda ta jest szeroko dostępna i stanowi alternatywę dla konwencjonalnych zdjęć radiologicznych we wczesnej diagnostyce i obserwacji kontrolnej pacjentów leczonych na szpiczaka plazmocytozowego.

Ryc. 4.2. WBLDCT – ognisko osteolizy w zębie obrotnika.



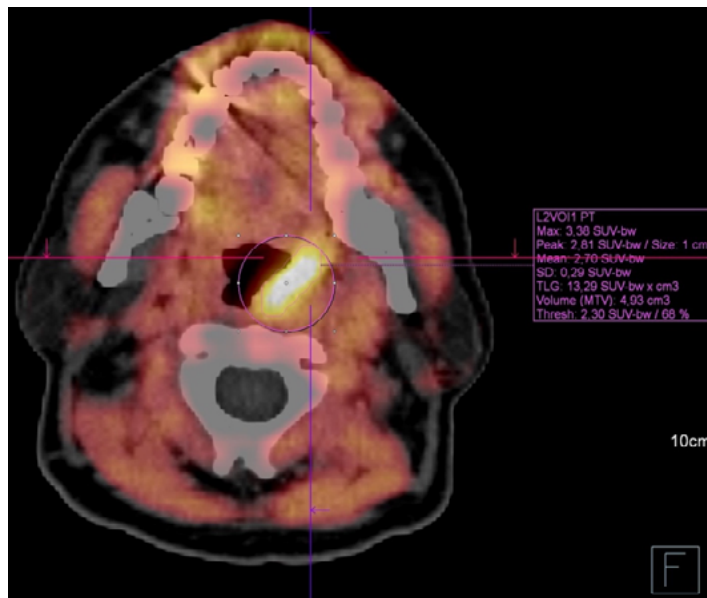
A – przekrój poprzeczny, B – rekonstrukcja strzałkowa.

W 2018 roku IMWG wydało praktyczne rekomendacje dotyczące akwizycji danych, interpretacji i raportowania WBLDCT u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozowym i innymi dyskracjami plazmocytozowymi.

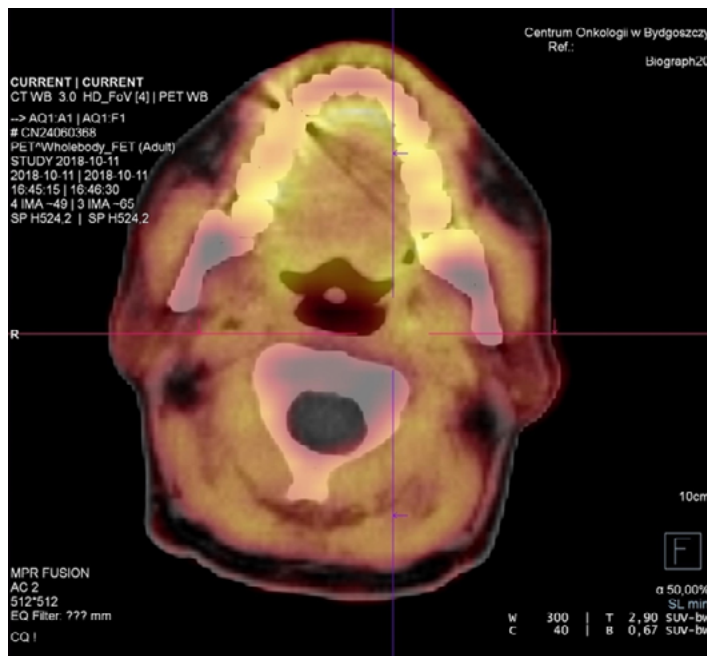
Badanie PET/CT łączy w sobie diagnostykę morfologiczną i metaboliczną poprzez jednoczesne wykonanie niskodawkowej tomografii całego ciała, obrazującej zmiany lityczne i ocenę zmian metabolizmu radioznacznika (najczęściej glukozy - ^{18}F -fluorodeoksyglukoza, ^{18}F -FDG) świadczących o aktywności choroby. Technika ta jest najskuteczniejszym narzędziem w identyfikowaniu zmian pozaszpikowych. Ponadto ma znaczenie rokownicze i jest przydatna

w monitorowaniu metabolicznej odpowiedzi na leczenie. Liczba i metabolizm zmian ogniskowych wykrytych w PET/CT wykonanym na wstępie leczenia indukcyjnego stanowi czynnik predykcyjny wyniku terapii (czasu wolnego od progresji i czasu przeżycia całkowitego) u pacjentów kwalifikujących się do transplantacji szpiku, a utrzymanie lub osiągnięcie statusu remisji w PET/TK po przeszczepie ma przełożenie na dłuższe czasy przeżycia.

Ryc. 4.3. ^{18}F -FET PET/CT – solitary plasmacytoma migdałka podniebiennego lewego, miejscowo zwiększony wychwyt radioznacznika.



Ryc. 4.4. ^{18}F -FET PET/CT – stan po zakończeniu leczenia.

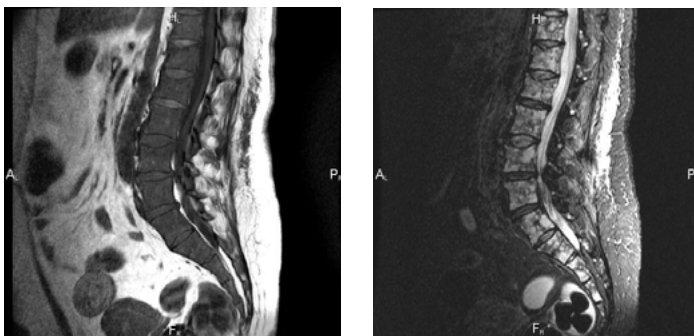


W niektórych sytuacjach klinicznych interpretacja PET/CT nie jest oczywista, potencjalnie obarczona błędem. Użycie 18F-FDG może być problematyczne w przypadku obrazowania zmian pozaszpikowych zlokalizowanych w regionach często objętych stanem zapalnym, między innymi w obrębie szyi (migdałki podniebienne), gdzie istnieje ryzyko uzyskania wyników fałszywie dodatnich. Wówczas korzystną alternatywę stanowią niestandardowe radioznaczniki (np. 18F-fluoro-etyl-L-tyrozyna, 18F-FET), które – w przeciwieństwie do FDG – nie ulegają kumulacji w miejscach zmienionych zapalnie, a przez to są bardziej specyficzne dla komórek nowotworowych. Należy pamiętać, że istnieje również ryzyko uzyskania wyników fałszywie ujemnych w przypadku przejściowej głębokiej supresji metabolizmu guza i konkurencyjnego hamowania wychwytu FDG z plazmocytów w sytuacji wzrostu glikemii, np. w trakcie steroidoterapii. Zmiany charakteryzujące się bardzo niskim stopniem wychwytu FDG, maskowane rozlanym wychwytem FDG lub w lokalizacji o silnej fizjologicznej aktywności FDG (np. w czaszce), mogą nie generować sygnału w badaniu PET.

W 2017 roku IMWG wydała konsensus w sprawie wykonywania i interpretacji wyników FDG PET/TK.

Rezonans magnetyczny poszerza zakres obrazowania przy jednoczesnym uniknięciu narażenia na promieniowanie jonizujące typowego dla tomografii komputerowej.

Ryc. 4.5. MRI – rozlany naciek szpiku.



Obecnie stanowi złoty standard w obrazowaniu zajęcia szpiku kostnego i zmian pozakostnych. Podanie środka kontrastowego nie jest potrzebne, ponieważ obrazy MRI cechują się wysoką rozdzielczością, dzięki czemu ocena nacieku szpiku tą techniką jest możliwa jeszcze przed pojawieniem się zmian litycznych kośćca w konwencjonalnym badaniu radiologicznym czy tomografii komputerowej. Zmiany ogniskowe uwi-

docznione w MRI korelują ze standardowymi czynnikami prognostycznymi (w tym cytogenetycznymi) i wynikami leczenia. Obecność więcej niż jednej zmiany ogniskowej w MRI jest najsilniejszym niekorzystnym czynnikiem prognostycznym w MRI, stanowiąc biomarker nowotworu uwzględniony w kryteriach rozpoznania szpiczaka. Obrazowanie kręgosłupa w MRI zapewnia ocenę potencjalnych powikłań mechanicznych złamań kręgów czy rozległych zmian w kanale kręgowym zagrażających kompresji rdzenia kręgowego i korzeni nerwów rdzeniowych.

Kwestię limitującą powszechne wykorzystanie rezonansu magnetycznego całego ciała we wstępnej diagnostyce szpiczaka plazmocytozowego stanowi długi czas akwizycji danych, przekładający się także na większe ryzyko powstawania artefaktów ruchowych.

Mimo udowodnionej użyteczności klinicznej **PET/CT** i MRI, zastosowanie tych metod na szeroką skalę w codziennej praktyce klinicznej ograniczone jest kilkoma czynnikami, takimi jak wysoki koszt badania w porównaniu z konwencjonalnym radiogramem, mniejsza dostępność i trudności logistyczne związane z przeprowadzeniem badania u pacjentów mniej mobilnych, o niższej sprawności fizycznej, ograniczonych przez znacznie nasilone dolegliwości bólowe.

Podsumowując, aktualnie WBLDCT jest zalecana jako metoda z wyboru do wstępnej oceny zmian osteolitycznych we wstępnej diagnostyce szpiczaka plazmocytozowego. MRI stanowi złoty standard w ocenie zajęcia szpiku kostnego i zmian pozakostnych. PET natomiast dostarcza cennych danych prognostycznych i jest preferowaną techniką wykorzystywaną do oceny odpowiedzi na terapię. (tab. 4.2.)

Standaryzacja większości nowych technik obrazowania jest w toku. Trwają także prace nad automatyzacją oceny skanów rezonansu magnetycznego całego ciała (z wykorzystaniem metod uczenia głębokiego i radiomiki), by skrócić czas radiologicznej interpretacji złożonych obrazów. Ze względu na wyższą czułość i rozdzielczość zarówno przestrzenną, jak i kontrastową w porównaniu z radiologią konwencjonalną, nowe metody już teraz są stosowane w praktyce klinicznej i uwzględniane w rekomendacjach czołowych towarzystw naukowych zajmujących się szpiczakiem plazmocytozowym.

Pomimo postępów w zakresie radiodiagnostyki, nadal istnieje szerokie pole do rozwoju nowych technik. Najważniejsze wyzwania przyszłości stanowią: przeprowadzenie oceny wartości prognostycznej

PET/CT i MRI u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu szpiku, dobór odpowiednich narzędzi i wypracowanie odpowiedniej metodologii adekwatnego pomiaru wielkości nacieków plazmocytowych mającego znaczenie rokownicze, a także poszerzenie

możliwości obrazowania dla grupy pacjentów, u których stwierdza się nawrót choroby mimo prawidłowych wyników badań wykorzystujących dotychczasowe narzędzia diagnostyczne.

Tabela 4.2. Wytyczne i sugestie dotyczące stosowania zaawansowanych technik

Techniki obrazowania	Sugestie stosowania
CT/WBLDCT	Obrazowanie kośćca u pacjentów z bólem kostnym i ujemnym wynikiem konwencjonalnej radiografii
	Ocena ryzyka wystąpienia złamań patologicznych
	Obrazowanie trójwymiarowe na potrzeby planowania biopsji pod kontrolą TK i radioterapii
	Obrazowanie kośćca u pacjentów źle tolerujących długo trwające badania obrazowe
PET/PET-CT	Ocena aktywności choroby na podstawie zmian wewnątrz- i pozaszpikowych
	Ocena stopnia zaawansowania szpiczaka niewydzielającego
	Obrazowanie zmian o typie plazmacytoma
	Monitorowanie odpowiedzi metabolicznej na leczenie
	Prognozowanie czasu przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego
MRI	Ocena zajęcia szpiku kostnego
	Ocena stopnia zaawansowania szpiczaka niewydzielającego
	Obrazowanie u pacjentów z objawami neurologicznymi wskazującymi na ucisk rdzenia kręgowego lub korzeni nerwów rdzeniowych
	Pogłębiona diagnostyka w szpiczaku tłącym się i pojedynczym odosobnionym guzie plazmocytowym

LITERATURA

Cavo M, Terpos E, Nanni C, Moreau P, Lentzsch S et al.: Role of (18)F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: A consensus statement by the International Myeloma Working Group. *Lancet Onkol.* 2017; 18: e206–e217.

Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S, Zamagni E, Lentzsch S et al.: role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: A Consensus Statement. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 657–664.

Gleeson TG, Moriarty J, Shortt CP, Gleeson JP, Fitzpatrick P et al.: Accuracy of whole-body low-dose multidetector CT(WBLDCT) versus skeletal survey in the detection of myelomatous lesions and correlation of disease distribution with whole-body MRI (WBMRI). *Skeletal Radiol.* 2009; 38: 225–236.

Guha A, Vijan A, Agarwal U, Goda JS, Mahajan A et al.: Imaging for plasma cell dyscrasias: what, when, and how? *Front Oncol.* 2022; 12: 825394.

Hillengass J, Moulopoulos LA, Delorme S, Koutoulidis V, Mosebach J et al.: Whole-body computed tomography versus conventional skeletal survey in patients with multiple myeloma: A study of the International Myeloma Working Group. *Blood Cancer J.* 2017; 7: e599.

Hovhannisyan N, Dhilly M, Fidalgo M, Fillesoye F, Guillouet S et al.: [18F]Fludarabine-PET in a murine model of multiple myeloma. *PloS One.* 2017; 12(5): e0177125.

Ippolito D, Besostri V, Bonaffini PA, Rossini F, di Lelio A, Sironi S: Diagnostic value of whole-body low-dose computed tomography (WBLDCT) in bone lesions detection in patients with multiple myeloma (MM). *Eur J Radiol.* 2013; 82: 2322–2327.

Jurczyszyn A: Suska A. Zastosowanie technik obrazowania medycznego w diagnostyce i monitorowaniu szpiczaka plazmocytoowego. In: Giannopoulos K ed. Szpiczak plazmocytowy i inne dyskrasje plazmocytowe. Lublin: Wyd. Czelej sp. z o.o., Lublin 2021: 169–186.

Lu YY, Chen JH, Lin WY, Liang JA, Wang HY et al.: FDG PET or PET/CT for detecting intramedullary and extramedullary lesions in multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med.* 2012; 37: 833–837.

Moulopoulos LA, Dimopoulos MA, Kastiris E, Christoulas D, Gkatzamanidou M et al.: Diffuse pattern of bone marrow involvement on magnetic resonance imaging is associated with high risk cytogenetics and poor outcome in newly diagnosed, symptomatic patients with multiple myeloma: a single center experience on 228 patients. *Am J Hematol.* 2012; 87: 861–864.

Moulopoulos LA, Koutoulidis V, Hillengass J, Zamagni E, Aquerreta JD et al.: Recommendations for acquisition, interpretation and reporting of whole body low dose CT in patients with multiple myeloma and other plasma cell disorders: a report of the IMWG Bone Working Group. *Blood Cancer J.* 2018; 8: 95.

Patriarca F, Carobolante F, Zamagni E, Montefusco V, Bruno B et al.: The role of positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose integrated with computed tomography in the evaluation of patients with multiple myeloma undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21: 1068–1073.

Pauleit D, Zimmermann A, Stoffels G, Bauer D, Flu MO et al.: PET Compared with 18 F-FDG PET and CT in Patients with Head and Neck Cancer. *J Nucl Med.* 2006; 47: 256–261.

Pianko MJ, Terpos E, Roodman GD, Divgi CR, Zweegman S et al.: Whole-body low-dose computed tomography and advanced imaging techniques for multiple myeloma bone disease. *Clin Cancer Res.* 2014; 20: 5888–5897.

Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G et al.: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2017; 15: e538–e548.

Sachpekidis C, Goldschmidt H, Dimitrakopoulou-Strauss: A Positron Emission Tomography (PET) radiopharmaceuticals in multiple myeloma. *Molecules* 2019; 25: 134.

Siontis B, Kumar S, Dispenzieri A, Drake MT, Lacy MQ et al.: Positron emission tomography-computed tomography in the diagnostic evaluation of smoldering multiple myeloma: identification of patients needing therapy. *Blood Cancer J.* 2015; 5: e364.

Suska A, Chmura Ł, Dyduch G, Matkowski B: Primary solitary extramedullary plasmacytoma progressing to multiple bone plasmacytomas: A rare condition with therapeutic dilemmas. *Pol Arch Intern Med.* 2018; 128: 706–708.

Terao T, Matsue K: Progress of modern imaging modalities in multiple myeloma. *Int J Hematol.* 2022; 115: 778–789.

Usmani SZ, Mitchell A, Waheed S, Crowley J, Hoering A: et al.: Prognostic implications of serial 18-fluoro-deoxyglucose emission tomography in multiple myeloma treated with total therapy 3. *Blood.* 2013; 121: 1819–1823.

Wennmann M, Klein A, Bauer F, Chmelik J, Grözing M et al.: Combining deep learning and radiomics for automated, objective, comprehensive bone marrow characterization from whole-body MRI: A multicentric feasibility study. *Inves Radiol.* 2022 May 27. doi: 10.1097/RLI.0000000000000891. Online ahead of print.

Wolf MB, Murray F, Kilk K, Hillengass J, Delorme S et al.: Sensitivity of whole-body CT and MRI versus projection radiography in the detection of osteolyses in patients with monoclonal plasma cell disease. *Eur J Radiol.* 2014; 83: 1222–1230.

Zamagni E, Cavo M, Fakhri B, Vij R, Roodman D: Bones in multiple myeloma: Imaging and therapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2018; 38: 638–646.

Zamagni E, Tacchetti P, Cavo M: Imaging in multiple myeloma: How? When? *Blood.* 2019; 133: 644–651.

5. LECZENIE CHORYCH NA SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO

LECZENIE PIERWSZEGO RZUTU

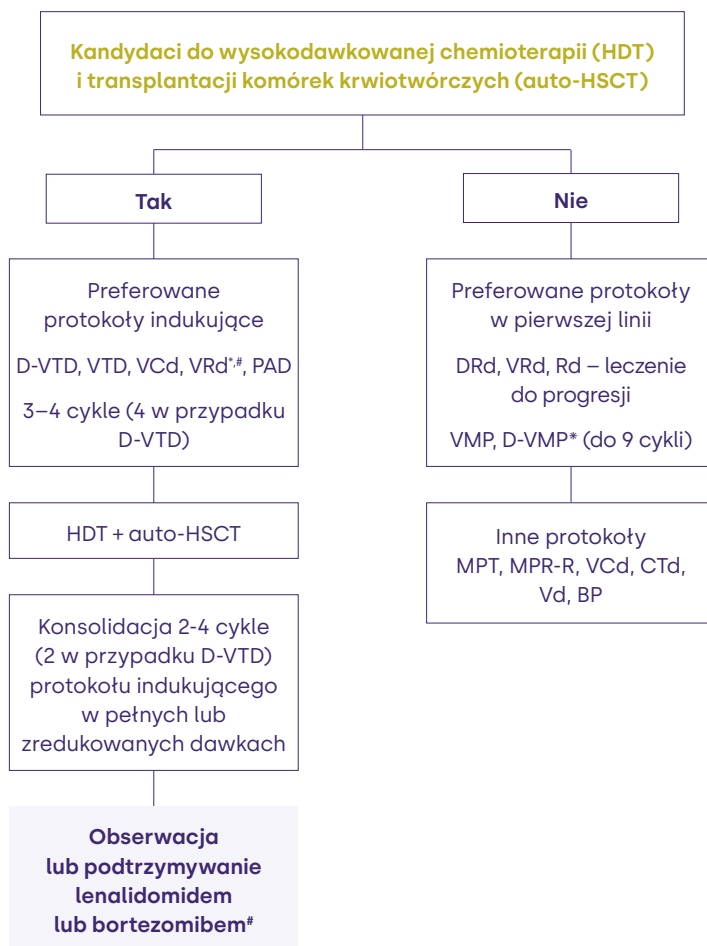
U wszystkich chorych z rozpoznaniem na podstawie kryteriów SLiM CRAB, objawowym szpiczakiem plazmocytowym, powinno się rozpocząć leczenie. W leczeniu nowo rozpoznanego szpiczaka można wyróżnić kilka etapów i zależy ono od wstępnej kwalifikacji do procedury przeszczepienia szpiku. Pierwszy etap to leczenie indukujące remisję, które kategoryzuje chorych w zależności od wieku i stanu ogólnego. Pierwsza grupa to młodszy pacjenci, poniżej ok. 70. roku życia, bez współistniejących innych chorób, które wpływałyby na ich stan ogólny. Tych chorych klasyfikuje się do leczenia mieloablacyjnego (*high dose therapy, HDT*) wspomaganego przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych (*auto-hematopoietic stem cell transplantation, auto-HSCT*).

Na rycinie 5.1. przedstawiono algorytm postępowania leczniczego u chorych z nowo rozpoznany szpiczakiem.

Wcześniej leczenie grupy chorych niekwalifikujących się do procedury auto-HSCT bazowało na protokołach opartych na melfalanie w małych dawkach, z dodatkiem nowszych leków, tj.: bortezomibu, talidomidu i lenalidomidu, obecnie leczenie takie należy traktować jako drugi wybór wyłącznie w przypadkach braku możliwości rozpoczęcia terapii w oparciu o lenalidomid. Protokoły zalecane to: Rd (lenalidomid, deksametazon), RVd (lenalidomid, deksametazon) lub DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) (tab. 5.1.). Dwa pierwsze są dostępne w Polsce w katalogu chemioterapii. W praktyce klinicznej, w tej grupie chorych mogą być też stosowane schematy VCD lub VCD-Lite, a niekiedy VTD z redukcją dawek cyklofosfamidu, talidomidu i bortezomibu zależnie od wieku i stanu sprawności ogólnej.

Badanie FIRST będące najważniejszym badaniem rejestracyjnym dla lenalidomidu w pierwszej linii leczenia było jednym z największych wieloośrodkowych, randomizowanych badań otwartych III fazy, które obejmowało 1623 nowo zdiagnozowanych chorych na SzP, niekwalifikujących się do przeszczepienia. Pacjenci zostali losowo przypisani do jednego z trzech schematów: 535 chorych w 28-dniowych cyklach przyjmowało doustnie lenalidomid oraz małe dawki

Ryc. 5.1. Algorytm postępowania terapeutycznego u chorych z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytowym



VTd – bortezomib, talidomid, deksametazon;
 VCd – bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon;
 VRd* – bortezomib, lenalidomid, deksametazon;
 PAD – bortezomib, antracyklina, deksametazon;
 VMP – bortezomib, melfalan, prednizon;
 Rd – lenalidomid, deksametazon; D- daratumumab;
 DRd – daratumumab, lenalidomid, deksametazon;
 MPT – melfalan, prednizon, talidomid;
 MPR-R – melfalan, prednizon, lenalidomid;
 Vd – bortezomib, deksametazon;
 BP – bendamustyna, prednizon;
 CTd – cyklofosfamid, talidomid, deksametazon.

* obecnie brak finansowania w Polsce
 * off label

Tabela 5.1. Schematy leczenia osób niekwalifikujących się do transplantacji

Zalecana dawka w schemacie z lenalidomidem i bortezomibem: 20 mg doustnie raz na dobę w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12 w powtarzalnych 21-dniowych cyklach maksymalnie przez 8 cykli (24 tygodnie), a następnie w schemacie z lenalidomidem 40 mg raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 w powtarzalnych 28-dniowych cyklach

Lek	Dawka	Droga podania	Dni podania	Uwagi
RVd				
Lenalidomid*	25	p.o.	1–14 (cykle 1–8) 1–21 (od cyklu 9)	Cykle 21-dniowe (8 cykli) Cykle 28-dniowe (od C9)
Deksametazon	20 mg/d 40 mg/d	p.o.	1–2, 4–5, 8–9, 11–12 (w cyklach 1–8) 1, 8, 15, 22 (od cyklu 9)	
Bortezomib**	1,3 mg/m²	s.c.	1, 4, 8, 11 (w cyklach 1–8)	
Rd				
Lenalidomid*	25 mg/d	p.o.	1–21	Cykle 28-dniowe
Deksametazon	40 mg/d	p.o.	1–4, 9–12, 17–20 (w przypadku dużej aktywności choroby) 1, 8, 15, 22 (w pozostałych cyklach)	
MPV				
Melfalan	9 mg/m²	p.o.	1–4	Cykle 42-dniowe (9 cykli)
Prednizon	60 mg/m²	p.o.	1–4	
Bortezomib**	1,3 mg/m²	s.c.	1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 (w cyklach 1–4) 1, 8, 22, 29 (w cyklach 5–9)	
MPT				
Melfalan	4 mg/m²	p.o.	1–7	Cykle powtarzane co 4 tygodnie (6–12 cykli)
Prednizon	40 mg/m²	p.o.	1–7	
Talidomid*	100 mg/d	p.o.	<i>à la longue</i>	
D-MPV				
Melfalan	9 mg/m²	p.o.	1–4	Cykle 42-dniowe (9 cykli)
Prednizon	60 mg/m²	p.o.	1–4	
Daratumumab***	16 mg/ kg	i.v.	Tygodnie 1 do 6 co tydzień (w sumie 6 dawek) Tygodnie 7 do 54 co trzy tygodnie (w sumie 16 dawek) Od tygodnia 55 do progresji choroby co cztery tygodnie 1–21	
Bortezomib**	1,3 mg/m²	s.c.	1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 (w cyklu 1) 1, 8, 22, 29 (w cyklach 2–9)	
D-Rd				
Lenalidomid***	25 mg/d	p.o.	1–21	Cykle 28-dniowe
Deksametazon	40 mg/d	p.o.	1, 8, 15, 22	
Daratumumab	16 mg/ kg	i.v.	Tygodnie: 1 do 8 raz w tygodniu (w sumie 8 dawek) Tygodnie: 9 do 24 co 2 tygodnie (w sumie 8 dawek) Od 25 tygodnia do progresji choroby co 4 tygodnie	

* zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej: ASA w dawce 75–150 mg/d p.o. lub drobnocząsteczkowej heparyny w dawce profilaktycznej s.c.

** aktualne rekomendacje ESMO wskazują na możliwość stosowania bortezomibu 1x tydzień we wszystkich schematach indukujących, preferencyjną drogą podania bortezomibu jest forma s.c., doustnie może być stosowany jedynie w wyjątkowych sytuacjach

*** bez refundacji w Polsce

deksametazonu aż do progresji choroby (grupa Rd), kolejnych 541 pacjentów leczonych było lenalidomidem oraz deksametazonem przez 18 cykli (72 tygodnie, grupa Rd18), natomiast u 547 chorych przez 12 42-dniowych cykli (72 tygodnie) stosowano melfalan, prednizon oraz talidomid (grupa MPT). Głównym punktem końcowym badania był PFS, który był statystycznie istotnie dłuższy w grupie Rd leczonej w sposób ciągły w porównaniu do 5.1.grup MPT i Rd18 (mediana PFS wynosiły odpowiednio: 26, 21,9 i 21 miesięcy; $p < 0,001$). Najgorzej na leczenie odpowiadali chorzy z grupy wysokiego ryzyka cytogenetycznego, stąd w programie lekowym B.54 tacy chorzy nie mogą być kwalifikowani do terapii według schematu Rd. Mediana OS dla chorych Rd wynosiła 58,9 miesiąca, podczas gdy u chorych przyjmujących MPT mediana OS równa była 48,5 miesiąca (współczynnik hazardu względnego (*hazard ratio*, HR) = 0,75). Tak duża skuteczność leczenia bez melfalanu spowodowała w praktyce odstępnie od leczenia w schemacie MPR-R, w którym po cyklach leczenia indukcyjnego melfalanem z lenalidomidem i prednizonem, lenalidomid podawany był w leczeniu podtrzymującym. W grupie chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia analizowano również schemat Rd w porównaniu do VRd (bortezomib, lenalidomid, deksametazon). W badaniu przeprowadzonym w ośrodkach amerykańskich 264 chorych leczonych było VRd i 261 Rd. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji była istotnie dłuższa w grupie VRd (43 miesiące w porównaniu z 30 miesiącami w grupie Rd (HR = 0,16). Mediana całkowitego czasu przeżycia również znacznie się poprawiła w grupie VRd (75 miesięcy w porównaniu z 64 miesiącami w grupie Rd, HR = 0,709). Zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub wyższego odnotowano u 198 (82%) 241 pacjentów w grupie VRd i 169 (75%) z 226 pacjentów w grupie Rd, w grupie Rd nie było zgonów związanych z leczeniem, a dwa w grupie VRd. Wydaje się więc, że dodanie bortezomibu do schematu Rd zwiększa skuteczność również w grupie chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia. Daratumumab dodawany do schematu Rd jest kolejną opcją terapeutyczną dla chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia. W badaniu MAIA porównywano skuteczność dodania daratumumabu do Rd u 368 chorych w porównaniu do grupy chorych otrzymujących Rd ($n = 369$). W ramieniu DRd chorzy otrzymywali terapię dłużej (mediana trwania leczenia w ramieniu DRd 25,3 miesiąca vs. 21,3 miesiąca w ramieniu Rd), co jest związane z mniejszą liczbą progresji w grupie chorych leczonych DRd (15% vs. 24%) przy dobrej tolerancji terapii trójkowej. Trzydziestomiesięczne wyniki PFS wskazują redukcję ryzyka progresji o 44% w przypadku dodania do terapii Rd daratumumabu, odpowiednio 30-miesięczny PFS

71% i 56%. Wyniki badania ALCYONE wskazują zaś na zwiększenie skuteczności leczenia schematem MPV w przypadku dodania do leczenia daratumumabu (D-VMP). Po medianie okresu obserwacji wynoszącej 27,8 miesiący nie osiągnięto mediany PFS dla schematu D-VMP vs. 19,1 miesiąca dla VMP (HR = 0,43). Wydaje się jednak, że wraz z pojawieniem się możliwości stosowania daratumumabu w pierwszej linii terapii preferowanym schematem w grupie niekwalifikującej się do przeszczepienia będzie schemat DRd.

Chorzy kwalifikujący się do auto-HSCT powinni otrzymać leczenie indukujące według protokołów D-VTD (daratumumab, bortezomib, talidomid, deksametazon), VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon), VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), VRD (bortezomib, lenalidomid, deksametazon) lub PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon) (tabele 5.2. i 5.3.). Nowością jest możliwość dodania do schematu VTD daratumumabu (D-VTD) na podstawie wyników badania CASSIOPEIA. Obecnie w Polsce jest możliwość stosowania terapii według schematu D-VTD w ramach programu lekowego B.54. W badaniu rejestracyjnym CASSIOPEIA analizowano schematy D-VTD vs. VTD w leczeniu indukującym i konsolidacji po przeszczepieniu. Chorzy randomizowani byli 1:1 do terapii indukującej 4 cyklami VTD lub D-VTD oraz po auto-HSCT otrzymywali 2 cykle VTD lub D-VTD w konsolidacji, w dalszym etapie badania przewidziano leczenie podtrzymujące. Wyniki pierwszej części zostały opublikowane jako badanie rejestrujące schemat D-VTD. Duża skuteczność schematu D-VTD skutkuje wysokim odsetkiem chorych, u których określono negatywizację minimalnej choroby resztkowej (*minimal residual disease*, MRD) – po konsolidacji w ramieniu D-VTD 63,7% vs. 43,5% w grupie leczonej VTD. Dane dotyczące 18-miesięcznego PFS wskazują na 53% redukcję ryzyka progresji – odpowiednio 18-miesięczny PFS 93% vs. 85% dla D-VTD vs. VTD. Korzyść z zastosowania daratumumabu w pierwszej linii mogła być równoważona podaniem daratumumabu w leczeniu podtrzymującym dla grupy chorych leczonych VTD w indukcji – na co wskazują wyniki drugiej części badania.

Schematy trójkowe, które nadal są stosowane to: VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon) i PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon). Trzy prospektywne badania wykazały większą skuteczność schematu VTD nad TD i VD. Dwa kolejne badania porównywały schematy VCD i PAD oraz VCD i VTD. W pierwszym dowiedziono równoważność schematów VCD i PAD w odniesieniu do skuteczności, przy lepszej tolerancji VCD. Bezpośrednie porównanie VCD i VTD wskazało na większą skuteczność VTD okupio-

Tabela 5.2. Dostępna w Polsce terapia w leczeniu pierwszego rzutu szpiczaka plazmocytoowego w ramach programu B.54

D-VTD (daratumumab + bortezomib + talidomid + deksametazon)

Do programu kwalifikowani są dorośli pacjenci z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytoowym, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

Maksymalna liczba cykli: 6 (maksymalnie 4 cykle indukcyjne i maksymalnie 2 cykle konsolidujące)

Lek	Dawka	Droga podania	Dni podania	Uwagi
Daratumumab				
Daratumumab	16 mg/ kg	i.v.	m.c.	Cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).
		i.v.	raz w tygodniu w tygodniach 1-8, co dwa tygodnie w tygodniach 9-16	w leczeniu indukcyjnym
		i.v.	co dwa tygodnie w tygodniach 1-8	w leczeniu konsolidującym
Bortezomib				
Bortezomib	1,3 mg/m ²	p.c. lub i.v.	w dniach 1, 4, 8 i 11 każdego cyklu	Cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).
Talidomid				
Talidomid	100 mg	p.o.	raz na dobę codziennie, w każdym cyklu	Cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).
Deksametazon				
				Cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).
Deksametazon	40 mg	p.o. lub i.v.	w dniach 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 i 23	w cyklach 1 i 2
	40 mg	p.o. lub i.v.	w dniach 1-2	
	20 mg	p.o. lub i.v.	w kolejnych dniach dawkowania (dniach 8, 9, 15, 16)	w cyklach 3-4
	20 mg	p.o. lub i.v.	w dniach 1, 2, 8, 9, 15 i 16	w cyklach 5 i 6

W dniach infuzji dożylnych daratumumabu dawkę deksametazonu podaje się dożylnie jako premedykację przed infuzją.

na zwiększeniem występowania polineuropatii obwodowej. Biorąc pod uwagę powyższe zaleca się preferencyjne kierowanie chorych do leczenia indukującego według schematu VTD, zwracając jednak szczególną uwagę na objawy obwodowej polineuropatii indukowaną chemioterapią. Preferencyjnym sposobem podawania bortezomibu jest forma podskórna, ograniczająca znacznie występowanie polineuropatii. Obecnie schematy z bortezomibem są dostępne w Polsce dla tej grupy pacjentów w ramach katalogu chemioterapii. W badaniu porównującym schemat VRD i VTD w leczeniu indukującym przed przeszczepieniem obserwowano porównywaną skuteczność, ale zdecydowanie większą toksyczność schematu VTD, co wraz ze zwiększeniem dostępności do lenalidomidu wskazuje na stopniowe zastępowanie VTD przez VRD w pierwszej linii leczenia. W grupie chorych kwalifikujących się do przeszczepienia stosowanie schematu VRD jest postępowaniem *off-label*.

Wyniki badań wskazują na korzyść przedłużonego leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego. Wykazano zarówno korzyść leczenia konsolidującego, jak i podtrzymującego. Podejmując decyzję, należy wziąć pod uwagę toksyczność leczenia oraz odległe skutki terapii. Leczenie konsolidujące polega na podaniu 2-3 cykli leczenia indukującego po auto-HSCT w pełnych lub zredukowanych dawkach (np. po leczeniu indukującym VTD, auto-HSCT można podać VD, ograniczając ekspozycję na 2 potencjalnie neurotoksyczne leki). Dodatkowo wyniki badania DETERMINATION, w którym pacjenci otrzymywali 8 cykli RVd (ramię A) lub 3 cykle RVD, kondycjonowanie melfalan 200 mg/m² + ASCT i 2 cykle RVd (ramię B) i lenalidomid w dawce podtrzymującej do progresji lub nietolerancji terapii, wskazują na większą skuteczność terapii w grupie B (mediana PFS wyniosła 46,2 vs. 67,6 miesięcy w ramieniu A vs. B), ale bez różnic w całkowitym przeżyciu (*overall survival*, OS). Obecnie forma dożylna daratumumabu zamieniana

jest na formę podskórną w dawce stałej 1800 mg. Dane badania COLUMBA pokazują, że daratumumab podskórny wykazywał podobną skuteczność ocenianą jako ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) i podobne stężenia w badaniach farmakokinetycznych oraz lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z daratumumabem podawanym dożylnie u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie SzP. Pomimo braku wyników w pierwszej linii leczenia do praktyki klinicznej wchodzi równoznaczne używanie formy podskórnej i dożylnej daratumumabu.

Do procedury auto-HSCT kwalifikuje się chorych w wieku <70 r.ż., w dobrym stanie biologicznym – stan sprawności wg Karnofskiego ≥90, indeks chorób współistniejących (HCT-CI) ≤2). Obecnie uznaje się, że procedura pobierania komórek krwiotwórczych (mobilizacja), jak również przeszczepienie powinny być wykonywane wcześniej, tj. po 3-4 cyklach terapii indukującej. Stosowane schematy terapeutyczne umożliwiają uzyskanie odpowiedzi u dużego odsetka na wczesnym etapie leczenia. Przeświadczenie, że materiał przeszczepowy pobrany wcześniej, przed uzyskaniem głębszych odpowiedzi, będzie w większym stopniu zanieczyszczony komórkami szpiczakowymi, wywodzi się z ery przed wprowadzeniem nowych skutecznych schematów terapeutycznych i nie znajduje potwierdzenia w aktualnie prowadzonych badaniach. Zgodnie z rekomendacjami europejskimi i amerykańskimi wszyscy kwalifikujący się do procedury auto-HSCT powinni po terapii indukującej otrzymać konsolidację leczenia w postaci melfalanu w dużych dawkach (HDT) i auto-HSCT, niezależnie od uzyskanej odpowiedzi po (3*) 4-6 cyklach leczenia indukującego (*-wskazania Mayo Clinic przy użyciu schematu RVD (lenalidomid, bortezomib, deksametazon – wskazanie *off-label*). Aktualny program lekowy B.54 umożliwia stosowanie schematu D-VTD w leczeniu indukującym określając liczbę cykli przed przeszczepieniem na 4.

TABELA 5.3. →

Tabela 5.3. Schematy trójkowe stosowane w leczeniu indukującym chorych kwalifikujących się do transplantacji

Lek	Dawka	Droga podania	Dni podania	Uwagi
VTD				
Bortezomib*	1,3 mg/m²	s.c.	1, 4, 8, 11	Cykle powtarzane co 3 tygodnie
Talidomid**	100–200 mg	p.o.	à la longue	
Deksametazon	20–40 mg	p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	
VCD				
Bortezomib*	1,3 mg/m²	s.c.	1, 4, 8, 11	Cykle powtarzane co 3 tygodnie
Cyklofosfamid	300–500 mg/m²	p.o.	1, 8	
Deksametazon	20–40 mg	p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	
PAD				
Bortezomib*	1,3 mg/m²	s.c.	1, 4, 8, 11	Cykle powtarzane co 4 tygodnie
Doksorubicyna	4,5–9 mg/m²	i.v.	1–4	
Deksametazon	20 mg	p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 17–20	
CTD				
Cyklofosfamid	500 mg/m²/d	i.v.	1	Cykle powtarzane co 3 tygodnie
	lub 625 mg/m²/d	p.o.	lub podzielić 1–4	
Talidomid**	100 mg/d	p.o.	à la longue	
Deksametazon	20 mg/d	p.o.	1–4, 9–12	
D-VTD				
Bortezomib*	1,3 mg/m²	p.o.	1, 4, 8, 11	Cykle powtarzane co 4 tygodnie
Talidomid**	100 mg	p.o.	à la longue	
Deksametazon	20–40 mg	p.o.	40 mg – 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 cyklu 1–2; 1, 2 – cyklu 3–4	
			20 mg – 8, 9, 15, 16 cyklu 3–4; 1, 2, 8, 9, 15, 16 – cyklu 5–6	
Daratumumab	16 mg/ kg	i.v.	Indukcja: Tygodnie 1 do 8 co tydzień (w sumie 8 dawek)	
			Tygodnie 9 do 16 co dwa tygodnie (w sumie 4 dawki)	
			Konsolidacja Tygodnie 1 do 8b co dwa tygodnie (w sumie 4 dawki)	
			Cykle powtarzane co 4 tygodnie	

* aktualne rekomendacje ESMO wskazują na możliwość stosowania bortezomibu 1x tydzień we wszystkich schematach indukujących, preferencyjną drogą podania bortezomibu jest forma s.c., dożylnie może być stosowany jedynie w wyjątkowych sytuacjach

** zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej: ASA w dawce 75–150 mg/d p.o. lub drobnocząsteczkowej heparyny w dawce profilaktycznej s. c.

LITERATURA

Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A et al.: FIRST Trial Team. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med* 2014; 371: 906-917.

Durie BG, Hoering A, Abidi MH et al.: Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 519-527.

Facon T, Kumar S, Plesner T et al.: MAIA Trial Investigators. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *N Engl J Med* 2019; 380: 2104-2115.

Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M et al.: ALCYONE Trial Investigators. Daratumumab plus bortezomib, melphalan and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med* 2018; 378: 518-528.

Mateos MV, Nahi H, Legiec W et al.: Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): A multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2020; 7: e370-e380.

Moreau P, Attal M, Hulin C et al.: Bortezomib, thalidomide and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): A randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019; 394: 29-38.

Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al.: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15: e538-548.

Richardson PG, Jacobus SJ, Weller EA et al.: DETERMINATION Investigators. Triplet therapy, transplantation and maintenance until progression in myeloma. *N Engl J Med* 2022 Jun 5. doi: 10.1056/NEJMoa2204925.

6. TRANSPLANTACJA KRWIOTWÓRCZYCH KOMÓREK MACIERZYSTYCH

TERAPIA WYSOKODAWKOWANA (HDT) WSPOMAGANA TRANSPLANTACJĄ AUTOLOGICZNYCH MACIERZYSTYCH KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH (AUTO-HSCT)

Szpiczak plazmocytowy cechuje się wrażliwością na chemioterapię i radioterapię. Zastosowanie powyższych metod w dawkach mieloablacyjnych, tj. związanych z nieodwracalnym uszkodzeniem szpiku kostnego przyczynia się do wydłużenia czasów PFS i OS. Terapia wysokodawkowana (HDT) wspomagana transplantacją autologicznych macierzystych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT) jest standardem postępowania u chorych na SzP spełniających określone kryteria kwalifikacji.

KWALIFIKACJA DO AUTO-HSCT

1. Wiek: umownie do ok. 70 lat. Decyduje jednak stan biologiczny, wobec czego nie ma ściśle ustalonej górnej granicy wieku metrykalnego.
2. Stan sprawności według Karnofskiego ≥ 90 , indeks chorób współistniejących (HCT-CI) ≤ 2 . U chorych niespełniających powyższych kryteriów można rozważyć HDT ze zredukowanymi dawkami cytostatyków.
3. Brak aktywnych zakażeń.

ŹRÓDŁO KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH. MOBILIZACJA

Preferowanym źródłem komórek krwiotwórczych jest krew obwodowa. W porównaniu ze szpikiem cechuje się mniejszym zanieczyszczeniem komórkami szpiczaka i szybszą regeneracją krwiotworzenia po transplantacji. Materiał pobiera się za pomocą leukaferozy, po uprzedniej mobilizacji polegającej na zastosowaniu czynnika wzrostu kolonii granulocytowych (G-CSF) samodzielnie bądź w skojarzeniu z chemioterapią (tab. 6.1.). Minimalna liczba komórek CD34+ przewidzianych do pojedynczej procedury auto-HSCT to $2 \times 10^6/\text{kg}$ m.c., a do podwójnej procedury – $5 \times 10^6/\text{kg}$ m.c. Monoterapia G-CSF wiąże się z mniejszą liczbą zgromadzonych komórek i powinna być rozważana głównie u chorych bez obecności czynników ryzyka niepowodzenia mobilizacji, do których należą:

- duża liczba wcześniejszych cykli, linii chemioterapii,

- uprzednie stosowanie leków mielotoksycznych (np. melfalan, analogi puryn), lenalidomidu,
- uprzednie napromienianie na obszar miednicy,
- małopłytkowość.

Do najbardziej skutecznych należą schematy z arabinozydem cytozyny i etopozydem.

W przypadku niepowodzenia wcześniejszych prób mobilizacji bądź przy małej liczbie krążących komórek CD34+ w okresie oczekiwanych leukaferoz należy rozważyć zastosowanie pleryksaforu.

CZAS MOBILIZACJI KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH ICH TRANSPLANTACJI

Nie ma danych pochodzących z prospektywnych badań klinicznych, które pozwalałyby na określenie optymalnego czasu poboru komórek do auto-HSCT. Uważa się, że powinno to nastąpić po 3–4 kursach leczenia indukującego, pod warunkiem uzyskania PR. W przeciwnym razie można rozważyć wydłużenie leczenia indukującego. Uzyskanie PR nie jest jednak warunkiem bezwzględnym. Auto-HSCT daje szansę uzyskania odpowiedzi u chorych z opornością choroby.

RODZAJ HDT. PODWÓJNA AUTO-HSCT

Standardowym leczeniem mieloablacyjnym u chorych na SzP jest stosowanie monoterapii melfalanem w dawce 200 mg/m^2 i.v. w dobie -2 (lub w dawkach podzielonych w dniach -3, -2). Wykazano jego przewagę nad skojarzeniami z innymi cytostatykami czy też napromienianiem całego ciała. W przypadku chorych z dużym ryzykiem powikłań dawka melfalanu może być zmniejszona do 140 mg/m^2 .

Wyniki niektórych prospektywnych badań klinicznych wskazują na przewagę tandemowej auto-HSCT nad pojedynczą procedurą w odniesieniu do PFS i OS. Meta-analiza wszystkich badań nie potwierdziła jednak takiego efektu. Z drugiej strony, w jedynym randomizowanym badaniu dotyczącym roli auto-HCT w dobie leków immunomodulujących, stosowano podwójną procedurę (melfalan $2 \times 200 \text{ mg/m}^2$), która w porównaniu z konsolidacją $6 \times \text{MPR}$ (melfalan, prednizon, lenalidomid) cechowała się większym prawdopodobieństwem PFS i OS. Drugą auto-HSCT należy stosować po 3–4 miesiącach

od pierwszej procedury. Decyzja odnośnie do tandemowej auto-HCT powinna być rozważana indywidualnie. Uważa się, że największą korzyść odnoszą chorzy, którzy nie uzyskali co najmniej VGPR po pierwszym zabiegu, choć dostępne dane opierają się na wynikach leczenia schematami nie zawierającymi nowych leków oraz nie uwzględniającymi konsolidacji lub/i leczenia podtrzymującego. Alternatywną strategią jest pozostawienie części zabezpieczonych komórek i wykonanie drugiej auto-HSCT w przypadku progresji.

TRANSPLANTACJA ALLOGENICZNYCH MACIERZYSTYCH KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH

Transplantacja allogenicznych komórek krwiotwórczych (alloHSCT) od dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego uważana jest za jedyną metodę dającą szansę wyleczenia. Wynika to z braku zanieczyszczenia materiału przeszczepowego komórkami szpiczaka oraz z możliwości zajścia reakcji immunologicznej „przeszczep-przeciw-szpiczakowi”. Wadą jest znacznie większe ryzyko śmiertelnych powikłań. Historycznie, po przygotowaniu mieloablacyjnym, sięgało ono 30%.

Zmniejszenie intensywności przygotowania (*reduced intensity conditioning* – RIC) wiąże się z lepszą tolerancją, ale i większym ryzykiem progresji. Można stosować RIC-alloHSCT poprzedzone mieloablacyjnym auto-HSCT. Aktualne rekomendacje stawiają auto/alloHSCT nad alloHSCT, rola takiego postępowania, pomimo przeprowadzenia wielu prospektywnych badań klinicznych, nie została jednak jednoznacznie określona. Nie zaleca się kwalifikowania do alloHSCT w konsolidacji pierwszej linii leczenia, nie ma też wystarczających dowodów na stosowanie RIC-alloHSCT jako jedynej procedury przeszczepowej. Uważa się, że alloHSCT może być rozważone u młodszych pacjentów, z obecnością niekorzystnych cytogenetycznych czynników ryzyka oraz z niesatysfakcjonującą odpowiedzią na leczenie indukujące. Najczęściej stosowane protokoły przygotowania to napromienienie całego ciała lub melfalan, oba w skojarzeniu z fludarabiny. Intensywność leczenia powinna być dobrana indywidualnie, zależnie od stadium choroby i stanu biologicznego pacjenta.

Tabela 6.1. Schematy mobilizacyjne

Lek	Dawkowanie	Dzień podawania	Dawka łączna	Oczekiwany dzień leukaferazy
Cyklofosfamid				
Cyklofosfamid	1,5–4,0 g/m ² /d i.v.*	1	1,5–4,0 g/m ²	12–15
Mesna	1,2–3,2 g/m ² /d i.v.*	1	1,2–3,2 g/m ²	
G-CSF	10 µg/ kg/d s.c.	Od dnia 5		
Arabinozyd cytozyny				
Arabinozyd cytozyny	400 mg/m ² /d co 12 h i.v.	1, 2, (3)*	1,6 g/m ²	13–16
G-CSF	5–10 µg/ kg/d s.c.	Od dnia 5	(2,4 g/m ²)*	
Etopozyd				
Etopozyd	375 mg/m ² /d i.v. (800 mg/m ² /d i.v.)*	1, 2	(1,6 g/m ²)*	10–13
G-CSF	5–10 µg/ kg/d s.c.	Od dnia 5	(2,4 g/m ²)*	
G-CSF + Pleryksafor				
G-CSF	5–10 µg/ kg/d s.c.	1–5 (maks. 7)		5
Pleryksafor	240 µg/ kg/d s.c.	Od dnia 4		
Monoterapia G-CSF				
G-CSF	10 µg/ kg/d s.c.	1–5 (maks. 7)		5

* Podział dawek, sposób infuzji, leczenie wspomagające – zgodnie z procedurami obowiązującymi w ośrodku

LITERATURA

Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM et al.: A prospective, randomized trial of autologous *bone marrow transplantation* and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *N Engl J Med* 1996; 335: 91–7.

Giebel S, Kruzel T, Czerw T et al.: Intermediate-dose Ara-C plus G-CSF for stem cell mobilization in patients with lymphoid malignancies, including predicted poor mobilizers. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 915–21.

Kharfan-Dabaja MA, Hamadani M, Reljic T et al.: Comparative efficacy of tandem autologous versus autologous followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hematol Oncol* 2013; 6: 2.

Koreth J, Cutler CS, Djulbegovic B et al.: High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 183–96.

Kumar SK, Callander NS, Alsina M et al.: NCCN guidelines insights: Multiple Myeloma, Version 3.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16: 11–20.

Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J et al.: Busulfan 12 mg/kg plus melphalan 140 mg/m² versus melphalan 200 mg/m² as conditioning regimens for autologous transplantation in newly diagnosed multiple myeloma patients included in the PETHEMA/GEM2000 study. *Haematologica* 2010; 95: 1913–1920.

Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al.: Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017; 28(suppl_4): iv52–iv61.

Naumann-Winter F, Greb A, Borchmann P et al.: First-line tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation versus single high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in multiple myeloma, a systematic review of controlled studies. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: CD004626.

Palumbo A, Cavallo F, Gay F et al.: Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2014; 371: 895–905.

Shah N, Callander N, Ganguly S et al.: Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma: Guidelines from the ASBMT. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21: 1155–1166.

Vij R, Kumar S, Zhang MJ et al.: Impact of pretransplant therapy and depth of disease response before autologous transplantation for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21: 335–341.

Wood WA, Whitley J, Moore D et al.: Chemomobilization with etoposide is highly effective in patients with multiple myeloma and overcomes the effects of age and prior therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17: 141–146.

7. LECZENIE PODTRZYMUJĄCE

LENALIDOMID

Lenalidomid stosowany w podtrzymywaniu wydłuża przeżycie TTP, PFS oraz OS u chorych po auto-HSCT i u chorych w starszym wieku.

Skuteczność lenalidomidu jest niezależna od głębokości odpowiedzi na auto-HSCT czy czynników ryzyka związanych z chorobą. Lek jest dobrze tolerowany, nie wykazuje neurotoksyczności, a pewnym ograniczeniem w leczeniu podtrzymującym po auto-HSCT jest mielotoksyczność. Z tego powodu w podtrzymywaniu zaleca się dawki mniejsze niż w leczeniu indukcyjnym: 10-15 mg/dz. Dotychczas w badaniach klinicznych nie stwierdzono utraty korzyści ze stosowania podtrzymywania lenalidomidem na skutek wystąpienia kolejnych chorób rozrostowych u chorych na szpiczaka w nieco większym odsetku niż w grupach kontrolnych, także u chorych stosujących lenalidomid >24 miesięcy, niemniej należy wziąć to pod uwagę w przypadku młodszych chorych. Europejska Agencja ds. Leków (EMA) uznała, że lenalidomid może być stosowany w leczeniu pod warunkiem uwzględnienia 4-krotnie większego ryzyka powstawania drugich pierwotnych nowotworów, które to ryzyko powinno być omówione z chorym przed rozpoczęciem leczenia. Według bieżących wytycznych NCCN stosowanie lenalidomidu w podtrzymywaniu jest „silnym zaleceniem” (kategoria 1). Indywidualizację terapii podtrzymującej w zależności od odpowiedzi na leczenie z oceną MRD po auto-HSCT z uwzględnieniem ryzyka cytogenetycznego analizowano w badaniu III fazy Polskiego Konsorcjum Szpiczakowego ATLAS. Wykazano, że schemat trójkowy KRd stosowany zamiast lenalidomidu w podtrzymywaniu jest skuteczniejszy. Dodatkowo u chorych standardowego ryzyka, którzy uzyskali eradykację MRD w ocenie po 6 cyklach KRd, terapia po 8. cyklu KRd była redukowana do lenalidomidu. Takie postępowanie skutkowało redukcją ryzyka progresji choroby i zgonu u chorych leczonych nowym schematem o 44 proc. Mediana czasu wolnego

od progresji choroby to 41 miesięcy dla lenalidomidu i 59 miesięcy dla schematu KRd. Aktualnie stosowanie schematu KRd w podtrzymywaniu, jest postępowaniem *off-label* i nie jest refundowane w Polsce

TALIDOMID

Talidomid jest lekiem najlepiej przebadanym w podtrzymywaniu odpowiedzi u chorych na szpiczaka. Aktualne metaanalizy potwierdzają skuteczność leczenia podtrzymującego talidomidem z wydłużeniem PFS oraz tendencją do wydłużenia OS. Ostrożność należy zachować u chorych z niekorzystnymi zmianami genetycznymi, gdyż obserwowano negatywny wpływ talidomidu na przeżycie. Zaleca się podtrzymywanie talidomidem 50-100 mg/dz. *à la longue* p.o. do czasu wystąpienia toksyczności, u chorych bez niekorzystnych zmian genetycznych w FISH, zwłaszcza jeżeli nie osiągnięto CR.

BORTEZOMIB

Ze względu na istotną toksyczność neurologiczną stosowanie bortezomibu u chorych uprzednio leczonych talidomidem lub chemioterapią z bortezomibem napotyka na ograniczenia, z kolei jego zaletą jest możliwość stosowania u chorych z niewydolnością nerek. Wykazano zwiększenie odsetka odpowiedzi po leczeniu podtrzymującym zawierającym bortezomib, co wskazuje na efekt konsolidujący remisję. W pojedynczym badaniu wykazano poprawę OS po podtrzymywaniu bortezomibem u chorych po auto-HSCT.

Skuteczną metodą leczenia o małej toksyczności jest stosowanie bortezomibu w podtrzymywaniu raz w tygodniu, podskórnie. Podtrzymywanie bortezomibem 1,3 mg/m²/dz., s.c. co 1-4 tygodnie można rozważać u wybranych chorych wrażliwych na lek.

LITERATURA

Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G et al.: Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3279-3289.

Dytfeld D, Wróbel T, Jamroziak K et al.: Carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone or lenalidomide alone as maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (ATLAS): Interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023; 24: 139-150.

Kumar SK, Callander NS, Alsina M et al.: Multiple myeloma, version 3.2018. Featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16: 11-20.

Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al.: Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28(suppl_4):iv52-iv61.

Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE et al.: The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood* 2012; 119: 7-15.

8. LECZENIE POSTACI OPORNYCH I NAWROTOWYCH

Szpiczak plazmocytowy, mimo stosowania nowoczesnych terapii, pozostaje chorobą nieuleczalną i nawrotową. Przebyta terapia, usuwając kłony lekowrażliwe, zwalnia zasoby niszy szpikowej dla klonów agresywnych, czemu towarzyszy kumulacja aberracji wywołana niestabilnością genomu, co implikuje konieczność sekwencyjnego stosowania wielolekowych terapii o możliwie najwyższej skuteczności wobec różnorodnych klonów szpiczaka. O ile odpowiedź na leczenie pierwszoliniowe u większości chorych zwykle przekracza 3 lata, to czas ten skraca się po każdym kolejnym nawrocie lub progresji.

Szpiczak pierwotnie oporny definiowany jest jako brak przynajmniej minimalnej odpowiedzi (MR) na stosowaną terapię. Progresja szpiczaka definiowana jest jako wzrost stężenia białka M o co najmniej 25% od najniższej uzyskanej wartości. Szpiczak oporny i nawrotowy jest definiowany jako brak odpowiedzi lub progresja w trakcie terapii lub w czasie 60 dni od jej zakończenia, u chorych, u których w trakcie poprzedniej terapii uzyskano co najmniej MR.

Przy dostępności wielu klas leków stosowanych w terapii SzP obejmujących poza lekami alkilującymi oraz glikokortykosteroidami: leki immunomodulujące (talidomid, lenalidomid i pomalidomid), inhibitory proteasomów (bortezomib, karfilzomib, iksazomib), przeciwciała monoklonalne (elotuzumab, daratumumab, izatuksymab, belantamab), immunotoksyna (belantamab mafodotin), inhibitor deacetylazy histonowej (panobinostat), transplantacji autologicznej oraz selektywnego inhibitora eksportu jądrowego (selinexor), terapii komórkowych CAR-T (ide-cel i cita-cel) oraz TCE (teclistamab, talkwetamab), wybór optymalnej terapii nawrotu lub progresji choroby pozostaje dużym wyzwaniem.

Obecny stan wiedzy nie pozwala jednoznacznie wskazać optymalnej sekwencji terapii ze względu na brak badań *head-to-head* porównujących bezpośrednio nowe leki w tych samych grupach chorych. Zaleca się zindywidualizowane podejście, uwzględniające czynniki takie jak: stan biologiczny, wiek, choroby współistniejące, stosowane wcześniej leczenie w kontekście nie tylko skuteczności, ale także toksyczności, oraz preferencje pacjenta.

Od stycznia 2023 r. dostęp do terapii chorych nawrotowych i opornych został istotnie rozszerzony. Szczegółowe kryteria kwalifikacji i terapii znajdują się w **tabeli 8.2.** oraz załączniku do obwieszczenia Ministra Zdrowia dostępnego na stronie: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych>

Obecnie lenalidomid jest szeroko dostępny ramach katalogu chemioterapii i staje się lekiem pierwszego wyboru, zarówno w grupie chorych niekwalifikujących się do transplantacji autologicznej w schematach RD lub RVD, jak również u pacjentów, którzy kwalifikują się do transplantacji w leczeniu podtrzymującym. Stosowany w leczeniu przedłużonym do progresji, definiuje chorych opornych na lenalidomid, którzy stanowią duże wyzwanie terapeutyczne. Dla nich terapie nowych leków w połączeniu z lenalidomidem nie będą skuteczne.

DO PREFEROWANYCH OPCJI TERAPII CHORYCH OPORNYCH NA LENALIDOMID MOŻNA ZALICZYĆ:

- PVD (pomalidomid, bortezomib oraz deksametazon), zarejestrowany na podstawie badania OPTIMISM. W badaniu porównującym terapię PVD z terapią VD u chorych leczonych wcześniej lenalidomidem mediana czasu wolnego od progresji (PFS) wyniosła 11,2 miesiąca dla grupy badanej w porównaniu do 7,1 dla grupy kontrolnej (HR = 0,61). Należy zaznaczyć, że ponad 70% chorych biorących udział w tym badaniu było opornych na lenalidomid, dlatego rekomendacja dla tej terapii w tejże populacji chorych jest bardzo silna. Terapia ta dostępna jest w ramach programu lekowego B.54.
- DVD (daratumumab, bortezomib oraz deksametazon), którego skuteczność wykazano w badaniu CASTOR. Mediana PFS w tym badaniu wyniosła 16,7 miesiąca dla terapii DVD, podczas gdy dla grupy kontrolnej (VD) 7,1 miesiąca (HR = 0,31). Należy jednak podkreślić, że w tym badaniu tylko 24% chorych było opornych na lenalidomid, stąd rekomendacja dla tej chemioterapii jest nieco mniejsza. Terapia DVD jest finansowana w ramach programu lekowego B.54.
- KD (karfilzomib 56 mg/m², deksametazon), którego skuteczność potwierdzono w badaniu ENDEAVOR.

Tabela 8.1. Schematy leczenia chorych RR

Lek	Dawka	Droga podania	Dzień stosowania	Uwagi
PVD				
Pomalidomid	4 mg	p.o.	1–14	Cykl 21 dni do progresji
Bortezomib	1,3 mg/m ²	i.v. lub s.c.	1, 4, 8, 11 (1 i 8 od 9 cyklu)	
Deksametazon	20 mg (10 mg >75 r.ż.)	p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11	
DVD				
Daratumumab	16 mg/ kg i.v. 1800 mg s.c.	i.v. lub s.c.	co tydzień przez 8 tygodni, co 2 tygodnie (tygodnie 9–24) i co 4 tygodnie (od tygodnia 25 do progresji)	Cykle 21-dniowe, od 25 tygodnia 28 dni do progresji
Bortezomib	1,3 mg/m ²	s.c.	1, 4, 8, 11 1, 8 od cyklu 9	
Deksametazon	20 mg 10 mg >75 r.ż.		1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 1, 2 oraz 8, 9 od cyklu 9	
KD				
Karfilzomib	20 mg/m ² dzień 1 i 2 cyklu 1 56 mg/m ²	i.v.	1, 2, 8, 9 oraz 15 i 16 dzień	Cykle 28 dni Do progresji
Deksametazon	20 mg	i.v. lub p.o.	1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23	
PanoVD				
Bortezomib	1,3 mg/m ²	i.v. lub s.c.	1,4,8 i 11 cykli 21-dniowych (cykle 1–8) oraz 1, 8, 22 i 29 cykli 42-dniowych (cykle 9–12)	Cykle 1–8 21-dniowe, cykle 9–12 42-dniowe
Deksametazon	40 mg	p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9 i 11, 12 cykli 21-dniowych (cykle 1–8) oraz 1, 2, 8, 9, 22, 23 i 29, 30 cykli 42-dniowych (cykle 9–12)	
Panobinostat	20 mg	p.o.	1, 3, 5, 8, 10 i 12 cykli 21-dniowych (cykle 1–8) oraz 1, 3, 5, 8, 10, 12, 22, 24, 26, 29, 31 i 33 cykli 42-dniowych (cykle 9–12)	
DRD				
Daratumumab	16 mg/ kg i.v. lub 1800 mg	i.v. s.c.	co 7 dni w cyklu 1 oraz 2, co 14 dni w cyklach 3–6, następnie co 28	Cykl 28 dni do progresji
Lenalidomid	25 mg	p.o.	1–21	
Deksametazon	40 mg (20 mg >75 r.ż.)	p.o.	1, 8, 15, 22	
KRD				
Karfilzomib	20 mg/m ² dzień 1 i 2 cyklu 1 27 mg/m ²	i.v.	1, 2, 8, 9, 15, 16 od 13 cyklu 1, 2, 15, 16	Cykl 28 dni, rekomenduje się stosowanie przez 18 cykli chociaż stosowanie do progresji jest dopuszczalne
Lenalidomid	25 mg	p.o.	1–21	
Deksametazon	40 mg	p.o.	1, 8, 15, 22	

Lek	Dawka	Droga podania	Dzień stosowania	Uwagi
EloRD				
Elotuzumab	10 mg/ kg	i.v.	1, 8, 15 i 22 1 i 15 od cyklu 3	Cykl 28 dni do progresji
Lenalidomid	25 mg	p.o.	1–21	
Deksametazon	36 mg	p.o./i.v.	28 mg doustnie, 3–24 godziny przed elotuzumabem i 8 mg i.v. 45–90 minut przed elotuzumabem	
	40 mg	p.o.	8 oraz 22 cyklu 3 oraz kolejnych	
IksaRD				
Iksazomib	4 mg	p.o.	1, 8, 15	Cykl 28 dni do progresji
Lenalidomid	25 mg	p.o.	1–21	
Deksametazon	40 mg	p.o.	1, 8, 15, 22	
RD				
Lenalidomid	25 mg	p.o.	1–21	Cykl 28 dni do progresji
Deksametazon	40 mg	p.o.	1–4, 9–12, 17–20 (1–4 od 5 cyklu)	
RVD				
Lenalidomid	25 mg	p.o.	1–14	Cykl 28 dni do 8 cykli
Bortezomib	1,0 mg/m ²	i.v.	1, 4, 8, 11	
Deksametazon	20 mg 10 mg od 5 cyklu	p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	
VD				
Bortezomib	1,3 mg/m ²	i.v. lub s.c.	1, 4, 8, 11	Cykl 21 dni do 8 cykli
Deksametazon	20 mg	p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	
PD				
Pomalidomid	4 mg	p.o.	1–21	Cykl 28 dni do progresji
Deksametazon	40 mg 20 mg >75 r.ż.	p.o.	1, 8, 15, 22	
IzaPD				
Izatuksymab	10 mg/ kg	i.v.	1, 8, 15, 22 1, 15 od cyklu 2	Cykl 28 dni do progresji
Pomalidomid	4 mg	p.o.	1–21	
Deksametazon	40 mg 20 mg >75 r.ż.	p.o./i.v.	1, 8, 15, 22	

Lek	Dawka	Droga podania	Dzień stosowania	Uwagi
EloPD				
Elotuzumab	10 mg/ kg 20 mg/ kg od cyklu 3	i.v.	1, 8, 15, 22 1, 15 od cyklu 3	Cykl 28 dni do progresji
Pomalidomid	4 mg	p.o.	1–21	
Deksametazon	36 mg 16 mg >75 r.ż.	p.o./i.v.	28 mg (8 mg >75 r.ż.) p.o., 3–24 godziny przed elotuzumabem i 8 mg i.v. 45–90 minut przed elotuzumabem	
	40 mg 20 mg >75 r.ż.		8 oraz 22 cyklu 3 oraz kolejnych 1, 8, 15, 22	
PCD				
Pomalidomid	4 mg	p.o.	1–21	Cykl 28 dni do progresji
Cyklofosfamid	300 mg	p.o.	1, 8, 15, 22	
Deksametazon	40 mg	p.o.	1–4, 15–18	
Belantamab				
Belantamab	2,5 mg/ kg	i.v.	co 3 tygodnie	Do progresji
BBD				
Bendamustyna	70 mg/m ²	i.v.	1, 8	Cykl 28 dni do 4 cykli
Bortezomib	1,3 mg/m ²	i.v. lub s.c.	1, 4, 8, 11	
Deksametazon	20 mg	p.o.	1–4, 8–11	
BTP				
Bendamustyna	70 mg/m ²	i.v.	1, 2	Cykl 28 dni do 10 cykli
Talidomid	100 mg	p.o.	stosowanie ciągłe	
Prednizon	100 mg	p.o.	1, 8, 15, 22	
DT PACE				
Talidomid	400 mg	p.o.	stosowanie ciągłe	Do objawów nietolerancji
Deksametazon	40 mg	i.v.	1–4	
Cisplatyna	10 mg	i.v.	1–4	
Doksorubicyna	10 mg/m ²	i.v.	1–4	
Cyklofosfamid	400 mg/m ²	i.v.	1–4	
Etopozyd	40 mg/m ²	i.v.	1–4	
CAR-T				
Ciltakabtagen autoleucel	3,2 × 10 ⁶ - 1,0 × 10 ⁸ komórek	i.v.		Po terapii limfodeplecyjnej
Idekabtagen wikleucel	260–500 × 10 ⁶ komórek	i.v.		
Teclistamab				
Teclistamab	1,5 mg/ kg p.o. dwóch dawkach stepr up (60 µg/ kg oraz 300 µg/ kg)	s.c.	co 7 dni	Cykl 28 dni do progresji

Lek	Dawka	Droga podania	Dzień stosowania	Uwagi
Iza/DaraKD				
Izatuksymab lub	10 mg m ²	i.v.	1, 8, 15, 22 (cykl 1) 1, 15 od cyklu 2	
Daratumumab	1800 mg	s.c.	1, 8, 15, 22 (cykl 1 i 2) 1, 15 (cykle 3–6), następnie raz w miesiącu	Cykl 28 dni do progresji
Karfilzomib	20 mg/m ² dzień 1 i 2 cyklu 1 56 mg/m ²	i.v. p.o./i.v.	1, 2, 8, 9 15 i 16	
Deksametazon	40 mg	i.v. lub p.o.	co 7 dni	

Mediana PFS dla KD wyniosła 18,7 miesiąca w porównaniu do VD – 9,4 miesiąca (HR = 0,53). Odsetek chorych opornych na lenalidomid, którzy wzięli udział w badaniu był zbliżony do badania CASTOR. Terapia ta jest dostępna w ramach programu lekowego B.54.

Niedawno zarejestrowano terapię trójkową złożoną z przeciwciała antyCD38 (izatuksymab lub daratumumab) oraz terapii KD: IzaKD oraz DaraKD. Pierwsza terapia zarejestrowana została na podstawie badania IKEMA, gdzie wykazano redukcję ryzyka zgonu lub progresji w porównaniu do KD przez dodanie izatuksymabu o 47%. Bliźniacze badanie CANDOR z wykorzystaniem daratumumabu wykazało zbliżony wynik: dołączenie daratumumabu do terapii KD wiązało się z 41-% redukcją ryzyka zgonu i progresji na korzyść terapii trójkowej.

- Panobinostat w skojarzeniu z bortezomibem. Skuteczność tej formy terapii jest umiarkowana, a toksyczność, głównie w kontekście przewodu pokarmowego, istotna. Panobinostat może być rozważany u chorych, u których wcześniej nie stosowano bortezomibu lub u chorych, u których nie ma przeciwwskazań do ponownego jego stosowania.

U pacjentów, u których wcześniej nie stosowano bortezomibu lub stosowanie bortezomibu jest zasadne ze względu na długotrwały efekt, opcją jest rozważenie ponownej terapii z powtórnią transplantacją autologiczną. Procedura ta jest rekomendowana chorym, u których pierwsza transplantacja prowadziła do odpowiedzi długotrwałej, tj. trwającej co najmniej 2 lata. U chorych, u których stosowano leczenie podtrzymujące, okres ten powinien być dłuższy.

W przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych nieleczonych wcześniej lenalidomidem lub tych, którzy nie są oporni na lenalidomid, należy rozważyć według poniższej kolejności:

- DRD (daratumumab, lenalidomid, deksametazon). Mediana PFS u chorych DRD w badaniu POLLUX wyniosła 44,5 miesiąca, podczas gdy dla ramienia kontrolnego 17,5 (HR = 0,44). Terapia ta jest dostępna w ramach programu lekowego B.54.
- KRD (karfilzomib 27 mg/m², lenalidomid, deksametazon). Mediana PFS dla terapii badanej w badaniu ASPIRE wyniosła 26,3 miesiąca, a dla terapii RD – 17,6 miesiąca (HR = 0,69). Należy podkreślić, że terapia KRD w tym badaniu prowadzona była tylko przez 18 miesięcy, podczas gdy dla pozostałych, podobnych badań leczenie kontynuowane było do progresji. Terapia KRD jest finansowana w ramach programu B.54.

W dalszej kolejności:

- IRD (iksazomib, lenalidomid, deksametazon). Mediana PFS wyniosła w badaniu TOURMALINE MM01 dla ramienia IRD 20,6 miesiąca, podczas gdy dla RD 14,7 miesiąca (HR = 0,74). Warty podkreślenia jest korzystny wpływ terapii IRD na chorych wysokiego ryzyka cytogenetycznego. Terapia ta jest dostępna w ramach programu lekowego B.54, dla chorych, u których stwierdzono niekorzystne aberracje chromosomowe (del17p, t (4;14) lub t (14;16).
- EloRD (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon). Terapia została zarejestrowana na podstawie wyników badania ELOQUENT 2. Mediana PFS dla EloRD wyniosła 19,6, podczas gdy dla RD – 14,9 (HR = 0,73).

W przypadkach wznowy lub progresji po co najmniej dwóch liniach leczenia, dostępne są terapie:

- PD (pomalidomid, deksametazon), który jest zarejestrowany u chorych u których stosowano wcześniej, co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Terapia ta od 1 listopada 2018 roku jest dostępna dla polskich pacjentów w ramach programu lekowego. W badaniu MM-003 uzyskiwane odsetki odpowiedzi wynosiły ok. 30-40% i trwały 4 miesiące, jednak brali w nim udział chorzy z bardzo zaawansowaną chorobą (mediana wcześniejszych linii leczenia wyniosła 5). Warto podkreślić, że w badaniu MM-014 potwierdzono skuteczność terapii PD u chorych opornych na lenalidomid (mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 12 miesięcy). Poprawę wyników terapii PD można uzyskać przez dodanie trzeciego leku izatuksymabu lub elotuzumabu. Izatuksymab dołączony do pomalidomidu i deksametazonu (IzaPD) w badaniu ICARIA zmniejszył ryzyko zgonu i progresji o 40% w porównaniu do terapii PD (przy medianie PFS dla terapii IzaPD 11,5 miesiąca i dla terapii PD – 6,5). Elotuzumab został zarejestrowany w skojarzeniu z PD na podstawie badania ELOQUENT 3. W badaniu tym mediana PFS dla EloPD wyniosła 10 miesięcy, podczas gdy dla ramienia kontrolnego PD – 4 (HR = 0,54). Terapie EloPD i IzaPD są dostępne w ramach programu lekowego B.54. Opcjonalnie do pomalidomidu mogą być dołączane powszechnie dostępne: cyklofosfamid (PCD) i bortezomib (PVD) opisany powyżej przy badaniu OPTIMISM.
- Rekomenduje się stosowanie na tym etapie także wspomnianych wcześniej terapii KD (+/-Iza/Dara) bądź przy zasadności powtórnego leczenia bortezomibem (brak istotnej toksyczności oraz brak oporności), chemioterapii VD lub DVD. Należy pamiętać, że daratumumab jest skuteczny także w monoterapii i od 2016 jest zarejestrowany na podstawie badania SIRIUS dla chorych po co najmniej trzech liniach leczenia obejmującego inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący lub u chorych podwójnie opornych na inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący.
- Bendamustyna, która jest wskazana zarówno w leczeniu chorych, u których nie można zastosować talidomidu lub bortezomibu w skojarzeniu z powodu polineuropatii, ale także w schematach dla opornych/nawrotowych postaci w skojarzeniu z talidomidem (BTD – bendamustyna,

talidomid, deksametazon / BTP – bendamustyna, talidomid, prednizon) lub z bortezomibem (BBD – bendamustyna, bortezomib, deksametazon).

- U chorych z grupy wysokiego ryzyka cytogenetycznego lub potwierdzoną klinicznie opornością na leczenie (np. nieskuteczność wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem autotransplantacji) i w dobrym stanie biologicznym, należy rozważyć przeszczepienie allogeniczne.
- Krótkotrwałą stabilizację aktywnej choroby u młodych chorych, z perspektywą konsolidacji odpowiedzi przy użyciu transplantacji autologicznej lub allogenicznej, można uzyskać, stosując terapię DT-PACE. Należy jednak pamiętać o wysokiej toksyczności tej formy leczenia.

Wszystkim chorym należy proponować udział w badaniach klinicznych, w tym szczególnie obejmujących immunoterapię.

U pacjentów ze szpiczakiem leczonym więcej niż trzema liniami leczenia rekomenduje się:

- Belantamab mafodotin, który jest przeciwciałem monoklonalnym anty-BCMA sprzężonym z auristatyną F został w 2020 roku zarejestrowany na podstawie badania DREAMM2 dla chorych, u których stosowano co najmniej cztery linie leczenia obejmujące inhibitor proteasomów, lek immunomodulujący oraz przeciwciało anty-CD38. U chorych, u których stosowano belantamab mafodotin w monoterapii, obserwowano odpowiedzi trwające 3-5 miesięcy.
- CAR-T oraz TCE. Dla chorych leczonych wcześniej co najmniej trzema liniami leczenia obejmującymi inhibitor proteasomów, lek immunomodulujący i przeciwciało anty-CD38, dostępne są terapie wykorzystujące układ immunologiczny, tj. dwie terapie CAR-T oraz TCE.

Terapia CAR-T jest formalnie dostępna dla chorych w Polsce, jednak z racji braku nie tylko finansowania, ale i akredytacji przez producenta ośrodków terapii komórkowych, jest niemożliwa do zastosowania. Oczekuje się, że pierwsze ośrodki uzyskają akredytację w 2024 roku. Dwie konstrukcje CAR-T zarejestrowane przez Europejską Agencję Leków do leczenia chorych ze szpiczakiem są skierowane przeciw antygenowi BCMA. Są to: idekabtagen wikleucel (ide-cel) oraz ciltakabtagen autoleucel (cilta-cel). Ide-cel uzyskało rejestrację na podstawie badania

KARMMA, w którym CAR-T były stosowane w trzech różnych dawkach: 150, 300 oraz 450 × 10⁶ komórek. Odsetek odpowiedzi co najmniej częściowych w kohorcie leczonych najwyższą dawką wyniósł 82, a remisji całkowitych – 35. Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 11,3 miesiąca. Jeszcze lepsze wyniki uzyskano w badaniu CARTITUDE 1, w którym na bardzo podobnej populacji (mediana linii leczenia 6) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo ciltacel. Odpowiedź, co najmniej częściową, uzyskano u 97% chorych, a remisję całkowitą – aż u 83%. Po 27 miesiącach obserwacji nie uzyskano mediany PFS i aż 78% chorych pozostawało wolnych od progresji choroby. Zważywszy na oporną chorobę u analizowanych chorych, jest to wynik bardzo dobry. Ważną obserwacją z obu badań jest dobra tolerancja terapii komórkowej z niewielkim odsetkiem chorych, u których stwierdzono CRS (zespół uwalniania cytokin) oraz powikłania neurologiczne (ICANS) w stopniu ciężkim i bardzo ciężkim.

- W 2022 roku zarejestrowano w Europie teclistamab – pierwsze przeciwciało bispecyficzne (BCMA/CD3) adresowane dla chorych ze SzP leczonych co najmniej trzema liniami leczenia. Lek został za-

rejestrowany na podstawie badania MAJESTEC1, w którym po stosowaniu teclistamabu w populacji chorych z zaawansowanym szpiczakiem (mediana linii leczenia 5) uzyskano co najmniej remisję częściową u 62% chorych, a remisję całkowitą – u 39%. Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 11,3 miesiąca, a więc podobnie, jak po zastosowaniu ide-cel.

- Selinexor (inhibitor eskportyny), który został zarejestrowany do stosowania z deksametazonem (SD) u chorych ze szpiczakiem leczonych wcześniej czterema liniami terapii oraz wraz z bortezomibem (SVD) u chorych leczonych wcześniej co najmniej dwiema liniami. Lek zwiększa skuteczność innych leków przeciwszpiczakowych, w tym szczególnie bortezomibu, aczkolwiek jego stosowanie wiąże z częstymi i uciążliwymi działaniami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego.

TABELA 8.2. →

Tabela 8.2. Dostępne w Polsce terapie w leczeniu nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego z wykorzystaniem nowych leków (1/2)

Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozowym, u których:

Pvd	DVd	DRd	Kd	IsaPd
1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytozowego, w tym schemat zawierający lenalidomid, i w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby; 2) bezwzględna liczba neutrofili $\geq 1 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$, (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z aktywności choroby).	1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytozowego; 2) nie stwierdzono oporności na leczenie bortezomibem.	1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytozowego; 2) bezwzględna liczba neutrofili $\geq 0,5 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 30 \times 10^9/l$ (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi $< 75 \times 10^9/l$ decyzyj o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieknięcia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego).	1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytozowego; 2) bezwzględna liczba neutrofili $\geq 1 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ lub $\geq 30 \times 10^9/l$, w zależności od naciekania szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne; 3) LVEF $\geq 40\%$; 4) brak niewydolności serca w stopniu III i IV wg klasyfikacji NYHA; 5) brak przebytego w ciągu ostatnich 4 miesięcy zawatu mięśnia sercowego; 6) brak zdiagnozowanej niekontrolowanej choroby niedokrwiennej serca oraz brak niekontrolowanych farmakologicznie nieprawidłowych zmian przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym.	1) stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytozowego, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu; 2) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby; 3) brak oporności na leczenie pomalidomidem; 4) bezpośrednio przed pierwszym podaniem izatoksymabu szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m ² pow. ciała; 5) bezwzględna liczba neutrofili $\geq 1 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ (możliwe są mniejsze wartości dla cytopenii wynikających z choroby podstawowej).
Pomalidomid: zalecana dawka początkowa: 4 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-14 każdego cyklu. Bortezomib: zalecana dawka początkowa: 1,3 mg/m ² pc. raz na dobę, doustnie lub podskórnie w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego cyklu w cyklach 1-8, a następnie w dniach 1. i 8. każdego kolejnego cyklu. Deksametazon: zalecana dawka: 20 mg (10 mg u chorych > 75 lat) doustnie raz na dobę w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11 i 12. w cyklach 1-8, a następnie w dniach 1., 2., 8. i 9. każdego kolejnego cyklu. Każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie).	Daratunumab i.v. w dawce 16 mg/kg mc. podawany doustnie albo Daratunumab s.c. w dawce 1800 mg/podanie podawany podskórnie: raz w tygodniu w tygodniach 1-9, co trzy tygodnie w tygodniach 10-24 oraz od 25 tygodnia leczenia co 4 tygodnie. Bortezomib: w dawce 1,3 mg/m ² pc. doustnie lub podskórnie w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego cyklu przez pierwsze 8 cykli. Deksametazon: w dawce 20 mg doustnie w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11, i 12. każdego cyklu przez pierwsze 8 cykli (tj. w dawce 80 mg/tydzień przez dwa z trzech tygodni cyklu lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku > 75 lat. BMI $< 18,5$, ze złe kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszą nietolerancją terapii steroidami). Od 1. tygodnia do 24. tygodnia każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie) = pierwsze 8 cykli. Od 25. tygodnia każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).	Daratunumab i.v. w dawce 16 mg/kg mc. podawany doustnie albo Daratunumab s.c. w dawce 1800 mg/podanie podawany podskórnie: raz w tygodniu w tygodniach 1-8, co dwa tygodnie w tygodniach 9-24 oraz od 25 tygodnia leczenia co 4 tygodnie. Lenalidomid: zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu. Deksametazon: zalecana dawka: 40 mg/tydzień (lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku > 75 lat). Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).	Karfizomib podawany doustnie w postaci infuzji trwającej 30 minut w dniach 1., 8. i 15. każdego cyklu w dawce: – początkowej 20 mg/m ² pc. (maksymalna dawka wynosi 44 mg) w dniu 1. cyklu 1., a następnie, jeżeli lek jest dobrze tolerowany należy zwiększyć dawkę do: – 70 mg/m ² pc. w dniu 8. i 15. cyklu 1., a następnie: – w dawce 70 mg/m ² pc. w dniach 1., 8. i 15. każdego kolejnego cyklu. Deksametazon: w dawce 40 mg doustnie lub doustnie w dniach 1., 8., 15. i 22. w cyklach 1-9, a następnie w dniach 1., 8. i 15. każdego kolejnego cyklu. Deksametazon należy podać co 30 minut do 4 godzin przed podaniem karfizomibu. Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).	Izatoksymb: zalecana dawka: 10 mg/kg mc. podawana doustnie w dniach 1., 8., 15. i 22. cyklu 1., a następnie w dniach 1. i 15. każdego kolejnego cyklu. Pomalidomid: zalecana dawka: 4 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu. Liczba dni podawania pomalidomidu w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka leku w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 84 mg. Deksametazon: zalecana dawka: 40 mg (20 mg u chorych > 75 lat) doustnie lub doustnie raz na dobę w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu. Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).

Tabela 8.2. Dostępne w Polsce terapie w leczeniu nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego z wykorzystaniem nowych leków (2/2)

Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, u których:

KRd	IRd	Pd	EloPd	
1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytozowego;	1) stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia szpiczaka plazmocytozowego;	1) stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytozowego, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu;	1) stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytozowego, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu;	
2) bezwzględna liczba neutrofili $\geq 0,5 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 30 \times 10^9/l$ (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi $< 75 \times 10^9/l$ decyzyjnie o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieżenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego dla lenalidomidu);	2) obecność aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka, tj.: delecji w chromosomie 17 – del(17p), lub translokacji t(4;14), lub translokacji t(14;16);	2) w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby;	2) w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby;	
3) brak niewydolności serca w stopniu III i IV wg klasyfikacji NYHA;	3) brak oporności na leczenie lenalidomidem;	3) bezwzględna liczba neutrofili $\geq 1,0 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 5 \times 10^9/l$ lub $\geq 30 \times 10^9/l$, w zależności od nacieżenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne.	3) bezwzględna liczba neutrofili $\geq 1 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z aktywności choroby).	
4) brak przebytego w ciągu ostatnich 4 miesięcy zawodu mięśnia sercowego;				
5) brak zdiagnozowanej niekontrolowanej choroby niedokrwiennej serca oraz brak niekontrolowanych farmakologicznie nieprawidłowych zmian przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym.				

Karfilzomib podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 10 minut w dawce: – początkowej 20 mg/m ² pc. (maksymalna dawka wynosi 44 mg) w dniu 1. i 2. cyklu 1., a następnie, jeżeli lek jest dobrze tolerowany należy zwiększyć dawkę do: – 27 mg/m ² pc. (maksymalna dawka wynosi 60 mg) w dniu 8., 9., 15. i 16. cyklu 1., a następnie: – w dawce 27 mg/m ² pc. (maksymalna dawka wynosi 60 mg) w dniach 1., 2., 8., 9., 15. i 16. w cyklach 2-12, w dawce 27 mg/m ² pc. (maksymalna dawka wynosi 60 mg) w dniach 1., 2., 15. i 16. w cyklach 13-18. Pacjenci, u których pc. jest większa niż 2,2 m ² powinni otrzymywać dawkę karfilzomibu obliczoną dla pc. wynoszącą 2,2 m ² a zmiany masy ciała nie większe niż 20% nie wymagają modyfikacji dawki. Lenalidomid : zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu.	Iksazomib : zalecana dawka początkowa: 4 mg doustnie w dniach 1., 8. i 15. każdego cyklu. Lenalidomid : zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu. Deksametazon : zalecana dawka: 40 mg w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu. Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).	Pomalidomid : zalecana dawka początkowa: 4 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu. Deksametazon : zalecana dawka: 40 mg (20 mg u chorych >75 lat) doustnie raz na dobę w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu. Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).	Elotuzumab : zalecana dawka: 10 mg/kg mc. podawana dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. cyklu 1. i 2., a następnie w dawce 20 mg/kg mc. w 1. dniu każdego kolejnego cyklu. Pomalidomid : zalecana dawka początkowa: 4 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu, podawana co najmniej 2 godziny po zakończeniu wlewu elotuzumabu, gdy podawane są w tym samym dniu. Deksametazon w dniach, w których podawany jest elotuzumab: – u pacjentów w wieku ≤ 75 lat: zalecana dawka deksametazonu: 28 mg doustnie od 3 do 24 godzin przed podaniem wlewu elotuzumabu oraz dawka 8 mg dożylnie, od 45 do 90 minut przed podaniem wlewu elotuzumabu, – u pacjentów w wieku >75 lat: zalecana dawka deksametazonu to 8 mg doustnie od 3 do 24 godzin przed podaniem wlewu elotuzumabu oraz dawka 8 mg dożylnie, od 45 do 90 minut przed podaniem wlewu elotuzumabu. Deksametazon w dniach, w których nie jest podawany elotuzumab, a w których zaplanowane jest podanie dawki deksametazonu, tj. w dniach 8., 15. i 22. każdego cyklu od 3. cyklu: – u pacjentów w wieku ≤ 75 lat: w dawce 40 mg doustnie, – u pacjentów w wieku > 75 lat: w dawce 20 mg doustnie. Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).
--	--	--	--

LITERATURA

Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ et al.: Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Extended follow-up of POLLUX: A randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia* 2020; 34: 1875-1884.

Delforge M, Baz RC, Cavo M et al.: KarMMa-3: A phase 3 study of idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121), a BCMA-directed CAR-T cell therapy vs. standard regimens in relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2020; 136: 24-25.

Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A et al.: Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): A randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 27-38.

Dimopoulos MA, Stewart AK, Masszi T et al.: Carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma categorised by age: Secondary analysis from the phase 3 ASPIRE study. *Br J Haematol* 2017; 177: 404-413.

Grosicki S, Simonova M, Spicka I et al.: Once-per-week selinexor, bortezomib and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2020; 396: 1563-1573.

Lonial S, Lee HC, Badros A et al.: Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): A two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020; 21: 207-221.

Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ et al.: Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): An open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet* 2016; 387: 1551-1560.

Madduri D, Usmani SZ, Jagannath S et al.: Results from CARTITUDE-1: A Phase 1b/2 study of JNJ-4528, a CAR-T cell therapy directed against B-cell maturation antigen (BCMA), in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma (R/R MM). *Blood* 2019; 134: 577.

Miguel JS, Weisel K, Moreau P et al.: Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1055-1066.

Moreau P, Masszi T, Grzasko N et al.: Oral ixazomib, lenalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016; 374: 1621-1634.

Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J et al.: IKEMA study group. Isatuximab, carfilzomib and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2022; 397 (10292): 2361-2371.

Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K et al.: CASTOR Investigators. Daratumumab, bortezomib and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016 Aug 25; 375(8): 754-766.

Pillarisetti K, Powers G, Luistro L et al.: Teclistamab is an active T-cell-redirecting bispecific antibody against B-cell maturation antigen for multiple myeloma. *Blood Adv* 2020; 4: 4538-4549.

Richardson PG, Attal M, Campana F et al.: Isatuximab plus pomalidomide/dexamethasone versus pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA phase III study design. *Future Oncol Lond Engl* 2018; 14: 1035-1047.

Richardson PG, Hungria VTM, Yoon S-S et al.: Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: Outcomes by prior treatment. *Blood* 2016; 127: 713-721. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-09-665018>.

Richardson PG, Oriol A, Beksac M et al.: Pomalidomide, bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 781-794.

Usmani SZ, Quach H, Mateos MV et al.: Carfilzomib, dexamethasone and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): Updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2022; 23(1): 65-76.

9. ODRĘBNOŚCI W LECZENIU STARSZYCH CHORYCH NA SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO

Analiza zachorowań na szpiczaka plazmocytozy ze względu na wiek wykazuje, że chorzy w wieku 65–64 lata stanowią 28% zachorowań, a w wieku >75 lat 37%. Oznacza to, że około $\frac{2}{3}$ chorych to osoby starsze, wymagające odrębnego podejścia terapeutycznego, uwzględniającego kondycję chorego i choroby współistniejące.

Przy wyborze metody leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozy powyżej 65 roku życia należy wziąć pod uwagę następujące czynniki:

- zmniejszenie wydolności narządów
- stopień sprawności
- zdolność do wykonywania czynności życia codziennego, funkcje poznawcze
- niesprawność w zakresie funkcji podstawowych
- utrata masy ciała, niska aktywność fizyczna, wolny chód
- zwiększona częstość występowania niekorzystnych czynników rokowniczych ($\beta 2M \geq 3,5$ mg/L, stężenie albuminy $< 3,5$ g/dl),
- Hb < 10 g/dl, R-ISS stopień III
- choroby współistniejące (niewydolność nerek, płuc, wątroby, serca, niewydolność szpiku, polineuropatia)
- przyjmowanie wielu leków
- zmniejszona tolerancja toksyczności

Palumbo i wsp. zaproponowali algorytm leczenia chorych na szpiczaka biorący pod uwagę ich kondycję i uwzględniający czynniki ryzyka takie jak: wiek, niesprawność i choroby współistniejące (tab. 9.1.) oraz odpowiednie dawkowanie (tab. 9.2.).

Zgodnie z aktualnie obowiązującym w Polsce programem leczenia chorych na MM (MZ, załącznik B 54)

w leczeniu indukującym remisję u chorych nie kwalifikujących się do przeszczepienia, istnieje możliwość zastosowania lenalidomidu i deksametazonu (program Rd) bądź lenalidomidu, bortezomibu i deksametazonu (program VRd).

Starsi chorzy na szpiczaka opornego/nawrotowego mogą być również leczeni pomalidomidem i deksametazonem (schemat Pd) bądź pomalidomidem, bortezomibem i deksametazonem (schemat PVd). W badaniu OPTIMISM M. Dimopoulos i wsp. (EHA 2020) wykazali, że w grupie szpiczaków >65 roku życia leczonych według PVd vs. Vd, odsetek wszystkich odpowiedzi wynosił odpowiednio 90,3% vs. 54,7% a mediana PFS odpowiednio 17,6 vs. 9,9 miesięcy. U chorych >75 roku życia dawkę deksametazonu należy zmniejszyć do 10 mg.

Nowym lekiem wprowadzonym do leczenia szpiczaka opornego/nawrotowego w programie B54 jest daratumumab, aktualnie stosowany głównie w postaci podskórnej, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd). Daratumumab jest ludzkim monoklonalnym przeciwciałem IgG1, który wiąże się z glikoproteiną CD38 na powierzchni złośliwych plazmacytów. Na podstawie czterech niezależnych analiz populacyjnych, u pacjentów otrzymujących różne terapie skojarzone z daratumumabem, wiek (zakres: 31–93 lat) nie miał istotnego klinicznie wpływu na leczenie, a ekspozycja na daratumumab była podobna u młodszych (w wieku <65 lat) i starszych pacjentów (w wieku ≥ 65 lat do <75 lat i ≥ 75 lat).

Karfilzomib, inhibitor proteasomu II generacji, zgodnie z zapisem programu B 54, może być stosowany u starszych chorych na szpiczaka opornego/nawrotowego w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Kd, 70 mg/m², 3 × w jednym cyklu). Według M. Dimopoulosa i wsp. (Blood Cancer J. 2020;10:35) PFS w grupie chorych 65–74 lata i u pacjentów >75 lat wynosił odpowiednio 9,2 i 12,2 miesięcy był podobny jak w grupie chorych w takim samym wieku, leczonych Kd 27 mg/m², podawanym 6 razy w cyklu.

Tabela 9.1. Algorytm leczenia chorych na szpiczaka ze względu na stan ogólny

Czynniki ryzyka:

- Wiek >75 lat
- Łagodna, umiarkowana lub ciężka niesprawność (potrzebna pomoc w gospodarstwie domowym i higienie osobistej)
- Choroby współistniejące i niewydolności narządów (serca, płuc, wątroby, nerek)

Pełnodawkowa kuracja (go go)	Mniej agresywne leczenie (moderate go)	Leczenie oszczędzające (slow go)
bez czynników ryzyka	przynajmniej 1 z ww. czynników ryzyka	przynajmniej 1 z ww. czynników ryzyka + niehematologiczne działania niepożądane
Poziom dawki 0	Poziom dawki - 1	Poziom dawki - 2

Tabela 9.2. Proponowana redukcja dawek leków u chorych starszych ze względu na stan ogólny

Lek	Dawka 0	Dawka -1	Dawka -2
Bortezomib	1,3 mg/m ² 2 razy / tydzień d 1, 4, 8, 11 / 3 tygodnie	1,3 mg/m ² raz w tygodniu d 1, 8, 15, 22 / 5 tygodni	1,0 mg/m ² raz w tygodniu d 1, 8, 15, 22 / tygodni
Talidomid	100 mg/d	50 mg/d	50 mg co drugi dzień
Lenalidomid	25 mg/d d 1–21 / 4 tygodnie	15 mg/d d 1–21 / 4 tygodnie	10 mg/d d 1–21 / 4 tygodnie
Pomalidomid	4 mg/d d 1–21 / 4 tygodnie	3 mg/d d 1–21 / 4 tygodni	2 mg/d d 1–21 / 4 tygodnie
Deksametazon	40 mg/d d 1, 8, 15, 22 / 4 tygodnie	20 mg/d d 1, 8, 15, 22 / 4 tygodnie	10 mg/d d 1, 8, 15, 22 / 4 tygodnie
Melfalan	0,25 mg/ kg d 1–4 / 4–6 tygodni	0,18 mg/ kg d 1–4 / 4–6 tygodni	0,13 mg/ kg d 1–4 / 4–6 tygodni
Prednizon	50 mg/d co drugi dzień	25 mg / co drugi dzień	12,5 mg / co drugi dzień
Cyklofosfamid	100 mg/d d 1–21 / 4 tygodnie	50 mg/d d 1–21 / 4 tygodnie	50 mg / co drugi dzień d 1–21 / 4 tygodnie

PODSUMOWANIE:

- Zastosowanie nowych leków: pomalidomidu, daratumumabu, karfilzomibu znacznie poprawiło wyniki leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowanej
- Leczenie osób starszych powinno być dostosowane do kondycji biologicznej i chorób współistniejących
- Głównym celem leczenia starszego pacjenta chorego na szpiczaka jest uzyskanie długiego całkowitego czasu przeżycia i zapewnienie możliwie dobrej jakości życia
- W optymalnych warunkach wskazana jest współpraca z lekarzem geriatrą.

LITERATURA

Avet-Loiseau H, Facon T: Front-line therapies for elderly patients with transplant-ineligible multiple myeloma and high-risk cytogenetics in the era of novel agents. *Leukemia* 2018; 32: 1267-1276.

Dimopoulos M A et al.: Carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma categorised by age: Secondary analysis from the phase 3 ASPIRE study. *Br. J. Haematol.* 2017; 177: 404.

Dimopoulos M et al.: Once-versus twice-weekly carfilzomib in relapsed and refractory multiple myeloma by select patient characteristics: phase 3 ARROW study subgroup analysis. *Blood Cancer Journal* 2020, 10, Article number: 35.

Moreau P et al.: Convenience, satisfaction, health-related quality of life of once-weekly 70 mg/m² vs. twice-weekly 27 mg/m² carfilzomib (randomized A.R.R.O.W. study). *Leukemia* <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0480-2> (2019).

Moreau P et al.: Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): Interim analysis results of a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018; 19: 953.

Palumbo A, Anderson K: Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011; 364: 1046-1060.

Richardson PG et al.: Pomalidomide, bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): *Lancet Oncol* 2019; 20: 781.

10. ZASADY RADIOTERAPII W SZPICZAKU PLAZMOCYTOWYM

Zastosowania radioterapii u chorych na szpiczaka plazmocytozowego obejmuje:

I. Leczenie radykalne jako samodzielną metodę terapii w izolowanej postaci szpiczaka;

II. Leczenie paliatywne – najczęściej w skojarzeniu z chemioterapią i leczeniem wspomagającym stosowane jest:

- przeciwbólowo przy dolegliwościach niekontrolowanych leczeniem systemowym,
- w zagrażających lub dokonanych złamaniach patologicznych kości podporowych,
- odbarczająco w ucisku rdzenia kręgowego lub korzeni nerwowych.

Za skuteczne dawki całkowite radioterapii radykalnej dla komórek szpiczaka przyjmuje się podanie 40–45 Gy/T, z zastrzeżeniem, że w przypadku stwierdzenia dużej masy pierwotnej nowotworu o średnicy powyżej 5 cm należy podać dawkę większą niż 50–55 Gy/T-stosownie do sytuacji klinicznej.

Pierwotny odosobniony szpiczak plazmocytozowy występuje u 10% chorych na szpiczaki z czego 6–18% w lokalizacji kostnej i 2–4% w umiejscowieniu pozakostnym.

W lokalizacji kostnej choroba obejmuje najczęściej kręgi i miednicę. Po zastosowaniu radioterapii uzyskuje się mały odsetek nawrotów miejscowych (4–11%), dziesięcioletni czas wolny od nawrotu choroby wynosi 54%, a przeżycie całkowite w tym okresie – 35%. U 50–60% chorych dochodzi do transformacji procesu nowotworowego w postać szpiczaka plazmocytozowego.

Ostatnio IMWG wyróżniło dodatkowe postacie plazmocytozomy z minimalnym zajęciem szpiku. Do postawienia rozpoznania konieczne jest spełnienie wszystkich 4 kryteriów:

- udowodniona badaniem histopatologicznym obecność klonalnych komórek plazmatycznych w tkance kostnej lub tkance miękkiej,

- klonalne plazmocyty szpiku kostnego <10%,
- prawidłowe badanie rtg i MRI (lub CT) kręgosłupa i miednicy (z wyjątkiem pierwotnej pojedynczej zmiany kostnej),
- brak uszkodzeń narządowych SLiM CRAB, które można przypisać proliferacji komórek plazmatycznych.

W przypadku określenia rozpoznania plazmocytozoma kości z minimalnym zajęciem szpiku ryzyko progresji do objawowej postaci szpiczaka w ciągu 10 lat wynosi 60%, a w przypadku plazmocytozomy tkanek 30%. Szpiczaki pozakostne zajmują drogi oddechowe i pokarmowe, a najczęściej: zatoki przynosowe, jamę nosową, nosogardło, migdałki, węzły chłonne oraz rzadziej płuca, tarczycę, wątrobę, śledzionę, trzustkę, jądra, gruczoły piersiowe i skórę. Radioterapia daje lepsze wyniki w porównaniu z odosobnionym szpiczakiem kostnym. Do niepowodzeń miejscowych dochodzi w 7%, do nawrotów wieloogniskowych w 13%, a progresja do postaci SzP w 10–30%; przeżycia pięcioletnie osiąga 90% chorych. U 80% przypadków w okresie 10 lat od zastosowania radioterapii nie dochodzi do nawrotu choroby.

RADIOTERAPIA RADYKALNA IZOLOWANEJ POSTACI SZPICZAKA

Pierwotny odosobniony szpiczak plazmocytozowy powinien być traktowany jako drobnokomórkowy nowotwór kości. Najczęściej stosuje się techniki radioterapii wielopolowej konformalnej lub IMRT (*intensity modulated radiotherapy*) stosownie do indywidualnej sytuacji klinicznej danego chorego. Dawka całkowita 40–50 Gy/T frakcjonowaniem po 1,8–2 Gy/T dziennie; 20–25 frakcji w okresie 4–5 tygodni.

IZOLOWANY SZPICZAK POZAKOSTNY

Określenie objętości napromieniania według lokalizacji i diagnostyki CT oraz w określonych sytuacjach klinicznych według MR (np. w szpiczaku zatok obocznych nosa możliwe jest wtedy rozróżnienie nowotworu od zmian zapalnych). Obszar i techniki radioterapii planuje się podobnie jak w przypadku innych nowotworów nabłonkowych danej lokalizacji i jak w przypadkach szpiczaka odosobnionego kostnego. Daw-

ka całkowita 35–50 Gy/T frakcjonowaniem po 1,8–2 Gy/T dziennie; 20–25 frakcji w okresie 4–5 tygodni. Po zakończeniu radioterapii chorzy monitorowani są za pomocą badania MR: pierwsze badanie wykonuje się w 6 do 8 tygodni po zakończeniu napromieniania, a następnie co 4–6 miesięcy aż do czasu zniknięcia wszystkich mas rezidualnych lub gdy w całym okresie obserwacji zmiany mają charakter stabilny.

RADIOTERAPIA PALIATYWNA W UOGÓLNIONEJ POSTACI SZPICZAKA

40–50% chorych na szpiczaka wymaga w okresie trwania choroby zastosowania radioterapii paliatywnej. Według NCCN zalecane dawki to 10–30 Gy. Napromienianie nie tylko powoduje szybkie działanie przeciwbólowe, ale także indukuje procesy zblizniające zmiany osteolityczne spowodowane szpiczakiem (występują u 70–100% chorych) zapobiegając złamaniom patologicznym i redukując możliwość powstawania nowych zmian nowotworowych. Pod wpływem promieniowania jonizującego w uszkodzonej przez nacieki plazmacytów kości dochodzi do zmian degeneracyjno-martwiczych komórek nowotworowych z następowym rozrostem kolagenu. Rekalcyfikacja w ogniskach zmian litycznych rozpoczyna się 3–6 tygodni od napromieniania i osiąga maksimum pod koniec 2 miesiąca. Białko monoklonalne znika po radioterapii u 25–50% pacjentów. Chorzy z rozległymi uszkodzeniami osteolitycznymi kości podporowych (kość udowa, kość ramienna), przed rozpoczęciem radioterapii paliatywnej, ze względu na duże ryzyko złamania patologicznego, powinni mieć rozważoną interwencję ortopedyczną – zespolenie gwoździem śródszpikowym lub ewentualnie założenie endoprotezy. W przypadku dokonanych złamań patologicznych przed rozpoczęciem napromieniania powinno być również uwzględnione wspomagające leczenie ortopedyczne. Zaopatrywanie chorych w gips czy okaleczające zabiegi ortopedyczne (amputacje) nie powinny mieć miejsca – są zaliczane do błędów w sztuce lekarskiej. Należy podkreślić, że obecność metalu (gwoździa śródszpikowego czy endoprotezy) w objętości napromienianej nie stanowi przeciwwskazania do radioterapii. Niewielkie podwyższenie dawki (rzędu 4–8%) w odległości około 1 cm od elementu metalowego na skutek wybicia elektronów wtórnych nie wpływa znacząco na efekt terapeutyczny. W grupie chorych, u których chirurgiczne zaopatrzenie złamania patologicznego nie jest możliwe (np. żebra, mostek, łopatka, kości miednicy) postępowaniem z wyboru jest radioterapia. Z uwagi na paliatywny charakter napromieniania zalecane jest realizowanie radioterapii w skróconym czasie przy użyciu prostych technik w systemie 2D. Najczęściej polecane schematy: 30 Gy/T w 10 frakcjach po 3 Gy/T, 20 Gy/T w 5 frakcjach po 4 Gy/T, 8–12 Gy/T w 1 frakcji, 6 Gy/T w 1 frakcji = na-

promienianie na górną połowę ciała (*upper hemibody irradiation* – UHBI) i 8 Gy/T w 1 frakcji = napromienianie na dolną połowę ciała (*lower hemibody irradiation* – LHBI). U chorych o lepszym rokowaniu należy podawać większą liczbę frakcji w dłuższym czasie, (zwykle 40–50 Gy/T, 20–25 frakcji po 1,8–2,5 Gy/T w czasie 4–5 tygodni). Przy jednoczesnym zastosowaniu kręgosłupa i podawaniu bortezomibu może dochodzić do ciężkich powikłań zapalnych jelit. Bortezomib, poza hamowaniem proliferacji komórek szpiczaka i modulowaniem apoptozy, jest także promieniowrażliwaczem.

POSTĘPOWANIE W STANACH UCISKU RDZENIA KRĘGOWEGO LUB KORZENI NERWOWYCH

Zespoły ucisku rdzenia kręgowego należą w onkologii do stanów nagłych – wymagają szybkiej diagnostyki i terapii (konieczność interwencji w okresie 24–48 godzin od wydarzenia). Chirurgiczna dekompresja, zwłaszcza w przypadkach masywnego ucisku na rdzeń, jest postępowaniem z wyboru przed podjęciem radioterapii. Stosuje się zabiegi wertebro- i kifoplastyki.

W przypadkach nieznacznego ucisku na rdzeń można podjąć radioterapię z równoczesnym podawaniem dużych dawek sterydów, bez konieczności poddawania chorego zabiegowi operacyjnemu. Zalecane jest napromienianie frakcjonowane w dłuższym czasie w konwencjonalnych dawkach frakcyjnych (1,8–2,0 Gy/T) w dawce całkowitej 40–45 Gy/T.

NAPROMIENIANIE POŁOWY CIAŁA (HBI)

Napromienianie metodą połowy ciała (UHBI, LHBI) jest cennym, ekonomicznym sposobem leczenia paliatywnego chorych z rozpoznaniem SzP obciążonych zaawansowanymi rozsianymi zmianami osteolitycznymi i opornych na chemioterapię. Od metody tej jednak coraz częściej odstępuje się w dobie nowoczesnej i skutecznej chemioterapii. W przypadku górnej połowy ciała (UHBI) obszar napromieniany obejmuje czaszkę, kręgosłup szyjny, piersiowy, lędźwiowy do poziomu L4, żebra, mostek, kości kończyn oraz obręcz barkową. W przypadku dolnej połowy ciała (LHBI) obszar napromieniany obejmuje miednicę i kości kończyn dolnych. W wybranych przypadkach można zastosować napromienianie całego ciała TBI = UHBI + LHBI – w odstępie co najmniej 6–8 tygodni pomiędzy napromienianiem poszczególnych połówek ciała pod warunkiem dobrego efektu terapeutycznego, dobrej tolerancji i po uzyskaniu pełnej regeneracji hematologicznej. Około 80% chorych uzyskuje dobry efekt przeciwbólowy już po 24–48 godz. Ten sposób radioterapii może być rozpatrywany w leczeniu chorych wykazujących chemiooporność. Napromienianie metodą połowy ciała obarczone jest istotnymi objawami ubocznymi i ryzykiem ciężkich powikłań.

Głównym czynnikiem ograniczającym powszechne stosowanie tej metody jest toksyczność w stosunku do szpiku kostnego przejawiająca się długotrwałymi, głębokimi trójjątkowymi cytopeniami z koniecznością przetaczania preparatów krwi oraz ryzykiem powikłań infekcyjnych na skutek ciężkiej neutropenii. Istnieje również ryzyko popromiennego zapalenia płuc. Objawy uboczne ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty) są łagodzone przez odpowiednią premedykację: nawodnienie, podanie sterydów i nowoczesnych środków przeciwwymiotnych.

ZALECENIA

W izolowanej postaci szpiczaka radioterapia jest skuteczną samodzielną metodą dającą chorym dużą

szansę na trwałe wyleczenie z niewielkim ryzykiem objawów ubocznych i powikłań.

W uogólnionej postaci szpiczaka radioterapia jest cenną metodą paliatywną. Nie ma dowodów, żeby przedłużała chorym życie, ale z całą pewnością korzystnie wpływa na jego jakość zmniejszając dolegliwości bólowe i pozwalając w wielu przypadkach uniknąć kalectwa w postaci niedowładów i/lub porażień.

LITERATURA

- Ampil FL, Chin HW Radiotherapy alone for extradural compression by spinal myeloma. *Radiat Med* 1995; 13: 129–31.
- Catell D, Kongen Z, Donahue B et al.: Multiple myeloma of an extremity: must the entire bone be treated? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 117–19.
- Hodgson DC, Mikhael J, Tsang RW: Plasma cell Myeloma and Plasmacytoma. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC Principles and Practice of Radiation Oncology. Lippincott Williams and Wilkins. *Philadelphia* 2008; 1790–1800.
- Lecouvet F, Richard F, Vande Berg B et al.: Long-term effects of localized spinal radiation therapy on vertebral fractures and focal lesions appearance in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 1997; 96: 743–745.
- Long K, Koenig L, Bruckner T et al.: Stability of spinal bone lesions in pta with MM after radiotherapy a retrospective analysis. *Clin Lymph Myeloma Leuk* 2017; 17: e99–e107.
- Mill WB, Graffith R: The role of radiation therapy in the management of plasma cell tumors. *Cancer* 1980; 45: 647–652.
- Mohiuddin MM, Harmon DC, Delaney TF: Severe acute enteritis in a multiple myeloma patient receiving bortezomib and spinal radiotherapy: case report. *J Chemother* 2005; 17: 343–346.
- Rades D, Hoskin PJ, Stalpers LJ et al.: Short - course radiotherapy is not optimal for spinal cord compression due to myeloma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 1452–1457.
- Rudzianskiene M, Incura A, Rudzianskos V et al.: Single vs. multiple fraction regimens for palliative radiotherapy of MM. A prospective randomized study. *Strahlenther Onkol* 2017; 197: 742–749.
- Tobias JS, Richards JD, Blackman GM et al.: Hemibody irradiation in multiple myeloma. *Radioter Oncol* 1985; 3: 11–16.
- Tournier-Rangeard J, Lapeyre M, Graff - Caillaud P et al.: Radiotherapy for solitary extramedullary plasmacytoma in the head - and - neck region: a dose greater than 45 Gy to the target volume improves the local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 1013–1017.
- Yeh HS, Berenson JR: Treatment for myeloma bone disease. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 6279–84.

11. NIEWYDOLNOŚĆ NEREK U CHORYCH NA SZPICZAKA

Uszkodzenie nerek, które występuje nawet u 50% chorych na szpiczaka jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka, determinujących krótszy czas przeżycia w tej chorobie. Z drugiej strony badania wielośrodkowe dowiodły, że mediana przeżycia chorych z dysfunkcją nerek, u których niewydolność nerek wycofała się w wyniku terapii z zastosowaniem nowych leków, jest podobna do czasu przeżycia pacjentów z wyjściowo prawidłowym stężeniem kreatyniny i prawidłowym przesączaniem kłębkowym.

Leczenie chorych na MM z niewydolnością nerek obejmuje:

1. eliminację współistniejących zaburzeń i leków nefrotoksycznych mających wpływ na funkcję nerek,
2. leczenie przyczynowe szpiczaka,
3. usunięcie mechaniczne białka monoklonalnego i łańcuchów lekkich,
4. leczenie nerkozastępcze.

Zaleca się wyeliminowanie leków potencjalnie nefrotoksycznych, w szczególności: niesterydowych leków p-zapalnych, inhibitorów konwertazy i inhibitorów angiotensyny II, antybiotyków aminoglikozydowych, jodowych środków kontrastujących.

Bortezomib nadal pozostaje lekiem z wyboru u chorych na szpiczaka z niewydolnością nerek. Aktualnie w Polsce istnieje możliwość stosowania bortezomibu w ramach katalogu. U młodszych chorych, w dobrym stanie ogólnym (fit patients) rekomenduje się leczenie potrójnym zestawem: bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon (CyBorD) lub bortezomib, talidomid deksametazon (VTD). U osób starszych, w złym stanie ogólnym z licznymi chorobami współistniejącymi (frail patients) standardem pozostaje leczenie zestawem dwulekowym: bortezomib, deksametazon (VD). Bortezomib może być stosowany u chorych z GFR <30ml/min, oraz u chorych dializowanych i nie wymaga modyfikacji dawki względem klirensu kreatyniny.

Zgodnie z aktualnie obowiązującym w Polsce programem leczenia chorych na MM (MZ, załącznik B54) w leczeniu indukującym remisję u chorych nie kwalifikujących się do przeszczepienia, istnieje możliwość zastosowania lenalidomidu i deksametazonu (program Rd) bądź lenalidomidu, bortezomibu i deksametazonu (program VRd). Lenalidomid rutynowo nie jest zalecany u chorych na MM z niewydolnością nerek, chyba, że pacjent jest oporny na inne opcje terapii. U chorych leczonych lenalidomidem konieczna jest redukcja dawki leku względem klirensu kreatyniny. Chorzy na szpiczaka opornego/nawrotowego mogą być również leczeni pomalidomidem i deksametazonem (schemat Pd) bądź pomalidomidem, bortezomibem i deksametazonem (schemat PVd). U chorych na MM z upośledzoną funkcją nerek, korekta dawki pomalidomidu nie jest konieczna. W badaniu OPTIMISM wykazano, że w grupie szpiczaków z klirensem kreatyniny <60ml/min leczonych według PVd vs. Vd, odsetek wszystkich odpowiedzi wynosił odpowiednio 91,4% vs. 53,6% (p <0,001), a mediana PFS odpowiednio 15,1 vs. 9,5 miesięcy.

Nowym lekiem wprowadzonym do leczenia szpiczaka opornego/nawrotowego w programie B54 jest daratumumab, aktualnie stosowany głównie w postaci podskórnej, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVD). Wykonano niezależne analizy populacyjne u pacjentów otrzymujących daratumumab w monoterapii, lub różnych terapiach skojarzonych. Badania objęły 441 chorych na MM z prawidłową funkcją nerek oraz 550 pacjentów z ClCr <60ml/min, w tym 27 osób z ciężką lub krańcową niewydolnością nerek (ClCr <30ml/min). Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic ekspozycji na daratumumab pomiędzy pacjentami z zaburzeniami czynności nerek, a pacjentami z prawidłową czynnością nerek. (ChPL)

Karfilzomib, inhibitor proteasomu II generacji, zgodnie z zapisem programu B 54, może być stosowany u chorych na szpiczaka opornego/nawrotowego w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Kd, 70 mg/m², 3 razy w jednym 28-dniowym cyklu) lub w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KRd, karfilzomib 27 mg/m² w 1, 2, 8, 9, 15, 16 dniu 28-dniowego cyklu). Według ChPL modyfikacja dawki karfilzomibu nie jest zalecana u pacjentów z zaburzeniami funkcji nerek, również u pacjentów przewlekłe dializowanych, jed-

nak w badaniach klinicznych częstość występowania zdarzeń niepożądanych z powodu ostrej niewydolności nerek była większa u pacjentów z mniejszym klirensiem kreatyniny w porównaniu do pacjentów, u których klirens kreatyniny był większy. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek u których planuje się zastosowanie KRd (pacjenci kwalifikujący się do leczenia chemioterapią wysokodawkową), należy zmniejszyć dawkę lenalidomidu, odpowiednio do klirensu kreatyniny.

Aktualnie karfilzomib nie jest rutynowo zalecany w leczeniu chorych na MM z niewydolnością nerek, również ze względu na możliwość wystąpienia ostrej niewydolności nerek i mikroangiopatii zakrzepowej.

Aktualne dane zalecają zastosowanie kombinacji HCO-HD (hemodializa high cut-off) z terapią przeciwszpizakową u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek z powodu nerki szpiczakowej. W przypadku, gdy przeprowadzenie HCO-HD nie jest możliwe, u chorych z nerką szpiczakową i niewydolnością, może być konieczna wymiana osocza.

W doniesieniu z Kliniki Mayo, wymiana osocza w skojarzeniu z bortezomibem skutkowała wysokim odsetkiem odpowiedzi nerkowych. Trwają randomizowane badania dotyczące znaczenia HCO i chemioterapii opartej na inhibitorach proteasomu i lekach immunomodulujących. Wstępne doniesienia są satysfakcjonujące, niektórzy pacjenci mogą uzyskać korzyść z leczenia skojarzonego, ale nie są to procedury standardowe.

Nie ma rekomendacji dotyczących postępowania u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek w aspekcie przeszczepienia nerki. Biorąc pod uwagę fakt, że około 6–10% chorych na MM przeżywa bez nawrotu >10 lat, niektórzy autorzy postulują, by u młodych chorych, bez czynników wysokiego ryzyka, w tym ryzyka cytogenetycznego, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź, rozważyć opcje transplantacji nerki. Autorzy zwracają uwagę, że u tych chorych istnieje ryzyko nawracających infekcji, nawrotów choroby i przewlekłego stosowania immunosupresji. Poza standardem pozostaje również przeszczepienie skojarzone: komórek macierzystych i nerki od tego samego dawcy. Coraz więcej doniesień wskazuje jednak na korzyści takiej podwójnej transplantacji. Pacjent może być potencjalnie wyleczony z choroby nowotworowej, a ponadto nie musi stosować przewlekłej immunosupresji i staje się niezależny od leczenia nerkozastępczego. U tak leczonych chorych można rozważyć zastosowanie bortezomibu, jako

leczenia podtrzymującego remisję i jednocześnie zapobiegającego odrzuceniu przeszczepionej nerki.

PODSUMOWANIE AKTUALNYCH ZALECEŃ DOTYCZĄCYCH LECZENIA CHORYCH NA SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO PRZEBIEGAJĄCEGO Z USZKODZENIEM NEREK, WEDŁUG EHA/ESMO:

1. U chorych na szpiczaka nowo zdiagnozowanego z niewydolnością nerek w pierwszej linii leczenia preferowane są schematy oparte na bortezomibie. Leczenie bortezomibem powinno być wdrożone bezpośrednio po rozpoznaniu choroby udokumentowanym w przebiegu szpiczaka uszkodzeniem i daje największe prawdopodobieństwo poprawy funkcji nerek. (I B)
2. Wysokie dawki deksametazonu powinny być podawane przynajmniej w pierwszym miesiącu leczenia (II B).
3. U pacjentów kwalifikujących się do ASCT należy zastosować schematy trójkowe z bortezomibem (VTD, CyBorD) (II B).
4. U pacjentów nie kwalifikujących się do ASCT można zastosować schemat VMP, brak danych dla chorych dializowanych (I A).
5. Talidomid jest lekiem skutecznym i może być stosowany u pacjentów z uszkodzeniem nerek, bez konieczności modyfikacji dawki (II B)
6. Lenalidomid jest lekiem bezpiecznym i skutecznym dla pacjentów z łagodnym i umiarkowanym uszkodzeniem nerek, należy dostosować dawkę w zależności od ClCr (II B)
7. HDT/ASCT można wykonać u pacjentów z MM i dysfunkcją nerek, dawkę melfalanu należy zmniejszyć do 100–140 mg/m² (III C)
8. Przeszczepienie nerki można rozważać u młodych chorych, bez wysokiego ryzyka cytogenetycznego, którzy osiągnęli całkowitą remisję hematologiczną. Pod uwagę należy jednak wziąć ryzyko utraty przeszczepu w przypadku nawrotu choroby oraz ryzyko powikłań związanych z koniecznością przewlekłego stosowania leczenia immunosupresyjnego.

PRAKTYCZNE ZALECENIA NEFROLOGÓW:

1. Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić czynność nerek i stan nawodnienia (hipotonia ortostatyczna, wypełnienie VCI, linie B w USG płuc).
2. W przypadku hiperurykემii zastosować nawodnienie i wymuszać diurezę, włączyć allopurinol lub burykazę.
3. Należy zastosować kontrolować bilans płynów, zaburzenia gospodarki kwasowo-zasadowej, dyselektrolitemię.
4. Zastosować profilaktyczną antykoagulację przy forsownym odwadnianiu i hipoalbuminemii (<2,5 g/dl), szczególnie w zespole nerczycowym. Jeśli GFR <15ml/min preferuje się nadroparyne, (należy unikać enoksaparyny, NOAC).
5. W zespole lizy guza (stężenie potasu >6 mEq/l, diureza <125 ml/godz, hyperfosfatemia, dodatni bilans płynów), należy rozpocząć hemodializę (zalecany dostęp naczyniowy z zastosowaniem cewnika tunelowego do żyły szyjnej w celu redukcji infekcji odcewnikowych).

USZKODZENIE NEREK W GAMMAPATII MONOKLONALNEJ O NERKOWYM ZNACZENIU

Termin *monoclonal gammopathy of renal significance* (MGRS) został zaproponowany w 2012 roku przez *International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group* dla chorych, którzy z jednej strony spełniają kryteria MGUS, ale z drugiej cierpią na dysfunkcję nerek z obecnością w nich depozytów monoklonalnych immunoglobulin (mIg). U chorych takich istnieje ryzyko rozwoju progresywnego uszkodzenia nerek. Wprowadzenie terminu MGRS ma na celu zwrócenie uwagi na pacjentów, którzy mają chorobę nerek wtórną do obecności białka monoklonalnego wydzielanego przez nowotwory lub przednowotworowy klon plazmacytów, który nie jest chorobą lub diagnozą samą w sobie. Jest to heterogenna grupa chorób, nie zawsze powiązana z obecnością mIg w surowicy i/lub w moczu. MGRS może wystąpić także w przebiegu tlącego się szpiczaka, tlącej się choroby Waldenströma czy monoklonalnej B komórkowej limfocytozy.

Uszkodzenie nerek w MGRS jest albo wynikiem depozytów białka monoklonalnego i obejmuje kłębki nerkowe, kanaliki, interstitium i naczynia nerkowe

(mechanizm bezpośredni), ale powstaje na skutek zaburzenia drogi dopełniacza przez monoklonalną Ig (mechanizm pośredni). W celu ustalenia właściwego rozpoznania konieczna jest biopsja nerki, biopsja szpiku, badania skринingowe w kierunku monoklonalnych immunoglobulin oraz ścisła współpraca hematologów i nefrologów.

Podział nefropatii spowodowanych obecnością białka monoklonalnego przedstawiono na **rycynie 11.1**.

Podsumowując, MGRS stanowi odrębną grupę nefropatii, w aspekcie ich patogenezy, wyników biopsji, obrazu klinicznego, prognozy, progresji i leczenia. Właściwa terapia tych chorych wymaga przeprowadzenia randomizowanych badań klinicznych i ścisłej współpracy hematologów i nefrologów.



Ryc. 11.1. Podział nefropatii spowodowanych obecnością białka monoklonalnego.

LITERATURA

Bridoux F, Leung N, Hutchison CA et al.: Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney* Dimopoulos MA et al: Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022; 33: 117.

Burnette BL, Leung N, Rajkumar SV: Renal improvement in myeloma with bortezomib plus plasma exchange. *N Engl J Med*; 2011; 364: 2365.

Courant M et al.: Incidence, prognostic impact and clinical outcomes of renal impairment in patients with multiple myeloma: a population-based registry. *Nephrol. Dial. Transpl.*, 2021; 36; 482.

Dimopoulos MA et al.: Outcomes of newly diagnosed myeloma patients requiring dialysis: renal recovery, importance of rapid response and survival benefit. *Blood Cancer Journal* 2017; 7, page e571.

Fernand JP et al.: Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood.* 2018; 132: 1478.

Gavriatopoulou M, Terpos E, Kastritis E, Dimopoulos MA: Current treatments for renal failure due to multiple myeloma. *Expert Opin Pharmacother*; 2016; 17: 2165.

Leung N et al.: The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol.*; 2019; 15: 45.

Ludwig H et al.: Light chain-induced acute renal failure can be reversed by bortezomib-doxorubicin-dexamethasone in multiple myeloma: Results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2010; 28; 4635.

Richardson PG et al.: Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): *Lancet Oncol* 2019; 20; 781.

Royal V et al.: Clinicopathologic predictors of renal outcomes in light chain cast nephropathy: a multicenter retrospective study. *Blood* 2020; 135; 1833.

12. POLINEUROPATIA INDUKOWANA CHEMIOTERAPIĄ

Polineuropatia obwodowa (PN) pozostaje nadal istotnym powikłaniem leczenia szpiczaka plazmocytoowego, niezależnie od uszkodzenia nerwów obwodowych w wyniku samej choroby. PN jest najczęściej występującym powikłaniem niehematologicznym indukowanym chemioterapią (*chemotherapy induced polyneuropathy*, CiPN). Działania prewencyjne mające zapobiegać wystąpieniu PN indukowanej chemioterapią bortezomibem i talidomidem, utrzymujące dobrą jakość życia pacjenta i umożliwiające realizację planowego leczenia przyczynowego, mają kluczowe znaczenie dla terapii chorych na SzP. Zaleca się, by wszyscy chorzy na SzP rozpoczynający leczenie byli poddani badaniu neurologicznemu i ocenieni przy użyciu zwalidowanych narzędzi np. Total Neuropathy Score. W celu oceny jakości życia pacjenta z PN indukowaną chemioterapią zaleca się odpowiednie kwestionariusze np. EORTC QLQ-CiPN 20 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy 20*).

Redukcja dawki talidomidu i bortezomibu nadal pozostaje „złotym standardem” zapobiegania polineuropatii, złagodzenie polineuropatii można osiągnąć również poprzez stosowanie bortezomibu podskórnie, podawanie leku jeden raz w tygodniu, włączenie deksametazonu w dniu podania inhibitora proteazy i dzień po jego podaniu.

Karfilzomib, inhibitor proteasomu II generacji wykazuje mniejszą neurotoksyczność. Siegel w oparciu o badania przeprowadzone w grupie 526 chorych na opornego/nawrotowego szpiczaka wykazał, że PN wszystkich stopni występowała u 13,9% chorych, 3. stopnia u 1,3% badanych, a u żadnego pacjenta nie obserwowano PN 4. stopnia. Autorzy zauważyli również, że u wszystkich osób z PN 3. stopnia, przed leczeniem stwierdzano PN 1. lub 2. stopnia.

W ostatnich latach pojawiły się nowe badania dotyczące zarówno występowania CiPN, mechanizmów prowadzących do wystąpienia tych zaburzeń, jak i nowych możliwości leczenia. W lutym 2015 r. opublikowano metaanalizę występowania i czynników ryzyka neuropatii obwodowej indukowanej bortezomibem. Autorzy przeanalizowali 34 badania obejmują-

ce 6492 chorych na szpiczaka i chłoniaki i wykazali, że polineuropatia występowała u 31,9% chorych na szpiczaka, w tym 3. i 4. stopnia u 7,9% oraz odpowiednio u 37,7% i 8,8% u chorych na chłoniaki. Jak wykazały badania średni czas rozwoju polineuropatii u chorych na szpiczaka otrzymujących standardową dawkę bortezomibu 2 razy w tygodniu w cyklach 21-dniowych wynosił 6–12 tygodni, przy średniej dawce kumulacyjnej leku 30–45 mg/m². Do powszechnie uznanych czynników ryzyka polineuropatii zaliczono: cukrzycę, nadużywanie alkoholu, wcześniejsze stosowanie cytostatyków powodujących neuropatię (winkrystyna, cisplatyna), uszkodzenie osłonek mielinowych przez białko monoklonalne. Niezależnie od toksycznego działania bortezomibu i talidomidu, występowanie CiPN może być wynikiem zależnych od polimorfizmu genów zaburzeń metabolizmu tych leków. W 2016 roku ukazała się praca dotycząca znaczenia wit. D w rozwoju PN u chorych leczonych cytostatykami. Autorzy w oparciu o badania 111 osób, leczonych bortezomibem i/lub talidomidem przynajmniej 12 tygodni wykazali, że nasilenie PN wiązało się ze zmniejszonym stężeniem witaminy D, a suplementacja tej witaminy dawce 3000 UI/dziennie zmniejszała objawy PN po 4 tygodniach leczenia.

Interesującą obserwację przedstawił również Laksman i wsp. Autorzy wykazali, że u 29 chorych ze świeżo rozpoznany szpiczakiem plazmocytoowym Hb glikowana >5,6% i BMI >23,7 kg/m² były czynnikami predysponującymi do wystąpienia PN przed leczeniem. Może to oznaczać, że u chorych na szpiczaka, nieprawidłowy metabolizm glukozy i zespół metaboliczny przyczynia się do rozwoju polineuropatii.

PROFILAKTYKA I LECZENIE CIPN

Nie ulegają zmianie zasady ogólne i zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące profilaktyki i leczenia polineuropatii indukowanej talidomidem i bortezomibem. W profilaktyce podstawowe znaczenie ma wcześnie rozpoznanie i modyfikacja dawki leków w zależności od stopnia nasilenia polineuropatii według skali sNCI-CTC (*sensory National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria*).

Aktualnie rekomendowane jest podawanie podskórne bortezomibu. Badania Moreau i wsp. wykazały, że od-

setek wszystkich odpowiedzi po 8 cyklach w grupie chorych leczonych bortezomibem dożylnie i podskórnie nie różnił się i wynosił 52%, również odsetek odpowiedzi >VGPR był jednakowy w obu grupach (25%), natomiast neuropatia obwodowa istotnie częściej występowała w grupie leczonej bortezomibem podawanym i.v. (53% vs. 38%, $p=0,044$).

Podawanie bortezomibu 1 raz w tygodniu jednoznacznie wskazuje, że taka forma redukcji dawki bortezomibu zapobiega progresji polineuropatii i zmniejsza odsetek ciężkich powikłań neurologicznych, jest szczególnie rekomendowana u osób >75. roku życia.

Leki zalecane w terapii bólu neuropatycznego oraz ich dawkowanie zestawiono w tabeli 12.1. Analgetyki opioidowe są rekomendowane jako leczenie drugiej linii. Przeprowadzone badania nie potwierdziły neuroprotektoryjnego działania takich substancji jak: amifostyna, glutation, witaminy, infuzje wapnia i magnezu oraz erytropoetyny i obecnie nie rekomenduje się ich stosowania w prewencji i leczeniu CiPN. W leczeniu bólu neuropatycznego w przebiegu PN indukowanej chemioterapią autorzy chińscy stosowali z dobrym efektem akupunkturę.

Tabela 12.1. Leczenie bólu neuropatycznego

Grupa leków	Lek	Dawka
Gabapentynoidy	Gabapentyna	300–1200 mg 3 × d
	Pregabalina	75–300 mg 2 × d
Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne	Amitryptylina	10–100 mg 1 × d
	Nortryptylina	10–100 mg 1 × d
	Imipramina	25–100 mg 1 × d
Inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i norepinefryny (SNRI)	Duloksetyna	60–90 mg 1 × d
	Wenlafaksyna	75–150 mg 1 × d
Leki przeciwpileptyczne	Karbamazepina	100–600 mg 2 × d
	Okskarbazepina	150–900 mg 2 × d

SNRI – serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors

LITERATURA

Beijers AJ, Jongen JL, Vreugdenhil G: Chemotherapy induced neurotoxicity: the value of neuroprotective strategies. *Neth J Med* 2012; 70: 18–25.

Beijers AJ, Vreugdenhil G, Oerlemans S et al.: Chemotherapy-induced neuropathy in multiple myeloma: Influence on quality of life and development of a questionnaire to compose common toxicity criteria grading for use in daily clinical practice. *Support Care Cancer* 2016; 24: 2411–2420.

Bringhen S, Larocca A, Rossi D: Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood* 2010; 116: 4745–53.

Dimopoulos MA, Mateos MV, Richardson PG et al.: Risk factors for and reversibility of peripheral neuropathy associated with bortezomib-melphalan-prednisone in newly diagnosed patients with multiple myeloma: Subanalysis of the phase 3 VISTA study. *Eur J Haematol* 2011; 86: 23–31.

Garcia-Sanz R, Corchete MA, Alcoceba M et al.: Prediction of peripheral neuropathy in MM patients receiving bortezomib and thalidomide: A genetic study based on a single nucleotide polymorphism array. *Hematol Oncol* 2017; 35: 746–51.

Han X, Wang L, Shi H et al.: Acupuncture combined with methylcobalamin for the treatment of chemotherapy – induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma. *BMC Cancer* 2017; 17: 40.

Jongen JL, Huijsman ML, Jessurun J et al.: The evidence for pharmacologic treatment of neuropathic Cancer pain: beneficial and adverse effects. *J Pain Symptom Manage* 2013; 46: 581–590.

Lakshman A, Modi M, Prakash G et al.: Predictive value of glycated hemoglobin and body mass index for pretreatment neuropathy in patients with multiple myeloma. *Clin. Lymph. Myeloma & Leuk.* 2016; 18: 89–96.

Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S et al.: Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: A randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 431–440.

Palumbo A, Mina R: Management of older adults with multiple myeloma. *Blood Rev* 2013; 27: 133–142.

Peng L, Ye X, Zhou Y et al.: Meta-analysis of incidence and risk of peripheral neuropathy associated with intravenous bortezomib. *Support Care Cancer.* 2015; 23: 2813–2824.

Siegel D, Martin T, Nooka A: Integrated safety profile of single-agent carfilzomib experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Hematologica* 2013; 98: 1753–1761.

Smith EM, Pang H, Cirrincione C et al.: Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309: 1359–1367.

Terpos E, Kleber M, Engelhardt M et al.: European Myeloma Network Guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Hematologica* 2015; 100: 1254–1266.

Wang J, Kyle A, Vidasheva A et al.: Low serum vitamin D occurs commonly among multiple myeloma patients treated with bortezomib and/or thalidomide and is associated with severe neuropathy. *Support Care Cancer* 2016; 24: 3105–3110.

Zheng H, Xiao WH, Bennett GJ: Mitotoxicity and bortezomib-induced chronic painful peripheral neuropathy. *Exp Neurol* 2012; 238: 225–234.

13. POWIKŁANIA ZAKRZEPOWE U CHORYCH NA SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO

W SzP istnieje wysokie ryzyko powikłań zakrzepowych. Patogeneza tego powikłania jest złożona, można wyróżnić wiele czynników, których współistnienie skutkuje inicjacją wykrzepiania, ale brakuje biomarkera, który jednoznacznie wskazywałby na zagrożenie wystąpieniem tego powikłania. W ostatnim czasie rozszerzono listę czynników ryzyka zakrzepicy żyłnej u chorych na szpiczaka, które należy brać pod uwagę oceniając zagrożenie wystąpieniem zakrzepicy żyłnej u danego chorego. Zaliczają się do nich:

1. Czynniki zależne od szpiczaka:
 - a. nadlepkosć
 - b. świeżo rozpoznana choroba
 - c. niewydolność nerek
 - d. zwiększona aktywność białka C-reaktywnego
 - e. obecne nieprawidłowości w zakresie chromosomu 11
 - f. choroba łańcuchów lekkich.
2. Czynniki zależne od pacjenta:
 - a. przebyte zakrzepowe zapalenie żył
 - b. unieruchomienie, paraplegia
 - c. starszy wiek
 - d. otyłość
 - e. genetyczne predyspozycje do zakrzepicy
 - f. choroby współistniejące, zabiegi operacyjne.
3. Czynniki zależne od leczenia
 - a. polichemioterapia
 - b. leczenie talidomidem, lenalidomidem, pomalidomidem
 - c. stosowanie dużych dawek deksametazonu
 - d. stosowanie rekombinowanej erytropoetyny.
4. Prozakrzepowe zmiany w przebiegu szpiczaka lub jego leczenia
 - a. duża aktywność czynnika VIII i czynnika vW
 - b. wysokie stężenie P-selektyny
 - c. zwiększone stężenie fibrynogenu
 - d. hipofibrynoliza
 - e. nabyta oporność na białko C, obniżenie stężenia białka S
 - f. zwiększenie ekspresji czynnika tkankowego (*tissue factor* – TF) i czynnika wzrostu śródbłonka naczyńowego (*vascular endothelial growth factor* – VEGF)

- g. zwiększenie formowania trombiny i aktywności TAFI (*thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor*).

W oparciu o analizę czynników ryzyka w 2015 roku European Myeloma Network zaleciła jako profilaktykę zakrzepicy u chorych z jednym lub dwoma czynnikami, aspirynę 100 mg/dz., jeśli liczba czynników jest większa od dwóch – niskocząsteczkową heparynę lub warfarynę w pełnej dawce.

Leczenie talidomidem, lenalidomidem lub pomalidomidem istotnie zwiększyło występowanie powikłań zakrzepowych. Ryzyko zakrzepicy jest najmniejsze, gdy chory otrzymuje tylko lek immunomodulujący (IMiD) (<5%), zwiększa się do 11,5–26% w czasie leczenia skojarzonego: IMiD z wysokimi dawkami deksametazonu, dołączenie doksorubicyny powoduje dalsze zwiększenie ryzyka zakrzepicy nawet do 58%.

Badania Zangari i wsp. wykazały, że ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych było mniejsze u chorych leczonych bortezomibem i lekami immunomodulującymi w porównaniu z grupą leczoną bez inhibitora proteasomu. Autorzy sugerują, że bortezomib może wykazywać działanie antyhemostatyczne i tym samym wygaszać nadmierną aktywność prozakrzepową talidomidu i/lub lenalidomidu. Oznacza to, że chorzy świeżo zdiagnozowani kwalifikujący się do megachemioterapii, którzy w leczeniu indukującym otrzymują VTD, odnoszą podwójną korzyść: wysokie prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi leczniczej i mniejsze ryzyko powikłań zakrzepowych.

W wieloośrodkowym badaniu MELISSE przeanalizowano czynniki ryzyka i występowanie zakrzepicy żyłnej u 524 chorych na szpiczaka, przed rozpoczęciem leczenia, po 4 i 12 miesiącach stosowania leków immunomodulujących. Zakrzepicę obserwowano po 4 i podobnie po 12 miesiącach u 31 (7%) chorych, w tym u 11 (2,5%) chorych wystąpiła zatorowość płucna. Powikłania zakrzepowe wystąpiły u 7% chorych stosujących aspirynę, 3% leczonych heparyną drobnocząsteczkową (*low molecular weight heparin* – LMWH) i u żadnego pacjenta stosującego leki z grupy antagonistów witaminy K (*vitamin K antagonists* – VKAs).

W randomizowanym badaniu Palumbo i wsp., w którym uczestniczyło 84 ośrodki i 659 chorych na szpiczaka, leczonych talidomidem, jako profilaktykę przeciwzakrzepową zastosowano warfarynę, małą dawkę aspiryny lub heparynę niskocząsteczkową. Powikłania zakrzepowe w postaci ciężkiej zakrzepicy żyłnej, ostrego zespołu niedokrwienego lub nagłej śmierci, w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia, wystąpiły u 43 (6,5%) chorych w tym 6,4% chorych w grupie stosującej aspirynę (100 mg/d), 8,2% – warfarynę (1,25 mg/d) i 5% – heparynę niskocząsteczkową (enoksaparynę 40 mg/d). Ryzyko zakrzepicy żyłnej było 1,38 razy większe w grupie leczonej talidomidem bez bortezomibu. Odnotowano 3 duże i 10 małych epizodów krwawienia.

Autorzy stwierdzili, że u chorych na szpiczaka leczonych talidomidem, aspiryną i warfaryną wykazują porównywalną skuteczność w profilaktyce zakrzepicy w porównaniu z heparyną niskocząsteczkową, z wyjątkiem starszych chorych, u których warfaryna w porównaniu z LDWH była mniej skuteczna.

W kolejnym randomizowanym badaniu wzięto udział 342 chorych ze świeżo zdiagnozowanym szpiczakiem, u których rozpoczęto leczenie lenalidomidem. Jako profilaktykę zastosowano małą dawkę aspiryny (100 mg/d) lub enoksaparynę. Powikłania zakrzepowe wystąpiły u 2,3% i 1,2% chorych stosujących odpowiednio aspirynę i LDWH. Oddzielnym problemem są powikłania zakrzepowe i czynniki ryzyka u chorych na MGUS. Wyniki badań w tej grupie chorych są niejednoznaczne. Pierwsze doniesienia w oparciu o analizę prospektywną 310 i 174 chorych wykazały, że czynnikami ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowych są: wiek >65. roku życia, stężenie białka monoklonalnego >16 g/l, niskie stężenie albumin, wysoka leukocytoza, progresja do szpiczaka plazmocytozy, amyloidozy lub zespołu limfoproliferacyjnego, unieruchomienie, przeszłość zakrzepowa własna lub w rodzinie. Badania opublikowane w 2013 roku na podstawie analizy 1491 chorych na MGUS wykazały zwiększone ryzyko zakrzepicy tętniczej u chorych z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, a zakrzepicy żyłnej u chorych z białkiem monoklonalnym >16 g/l. Nie odnotowano wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych, u których wystąpiła progresja do szpiczaka lub innych chorób nowotworowych. Autorzy wykazali również, że występowanie powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych na MGUS jest podobne, jak w całej populacji, w odpowiednich grupach wiekowych.

Podsumowując, IMWG zaleca profilaktyczne stosowanie aspiryny u chorych bez czynników ryzyka lub z jednym z nich (chorzy z niskim ryzykiem), u chorych

z dwoma lub więcej czynnikami (chorzy wysokiego ryzyka) należy stosować LMWH lub warfarynę, przez co najmniej 6 miesięcy leczenia IMIDs. Standardowym postępowaniem terapeutycznym u chorych na szpiczaka powikłanego zakrzepicą żylną lub tętniczą jest stosowanie heparyny, a następnie VKAs przez 3 do 6 miesięcy. Zamiast VKAs można stosować LMWH, stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej nie wymaga kontroli parametrów krzepnięcia, ale konieczne jest badanie funkcji nerek i liczby płytek. U chorych na MGUS konieczne są badania określające czynniki ryzyka powikłań zakrzepowych oraz standaryzacja leczenia.

NOWE LEKI A ZAKRZEPICA ŻYŁNA

Przeprowadzone dotychczas badania nowych leków, takich jak pomalidomid, karfilzomib, daratumumab czy elotuzumab, wykazały mniejsze ryzyko zakrzepicy w czasie ich zastosowania, w porównaniu do talidomidu i lenalidomidu. W badaniu Leleu, zakrzepica żylna wystąpiła u 2% RRMM leczonych pomalidomidem i małymi dawkami deksametazonu oraz u 3% leczonych tylko pomalidomidem. Jako profilaktykę chorzy otrzymywali aspirynę w dawce 100 mg/dz. Badania Stewarta wykazały natomiast, że liczba żylnych powikłań zakrzepowych i incydentów zatorowości płucnej w grupie chorych na RRMM leczonych karfilzomibem, lenalidomidem i deksametazonem wynosiły odpowiednio 1,8% i 3,1% i były podobne jak w grupie kontrolnej, leczonej lenalidomidem i deksametazonem, bez karfilzomibu. Lokhorst i Lonial wykazali, że leczenie daratumumabem i elotuzumabem nie powoduje nasilenia powikłań zakrzepowych. Obserwacje te wymagają potwierdzenia i dalszych randomizowanych badań.

LECZENIE POWIKŁAŃ ZAKRZEPOWYCH

Lekiem z wyboru w terapii powikłań zakrzepowych w przebiegu szpiczaka pozostaje heparyna drobnocząsteczkowa.

Doustne bezpośrednio działające antykoagulanty (*direct acting oral anticoagulants* – DOACs) nie uzyskały rekomendacji w leczeniu zakrzepicy u chorych na SzP. Do tej grupy leków zalicza się inhibitor trombiny (dabigatran) i inhibitory czynnika Xa (rywaroksaban). Ze względu na zbyt małą liczbę chorych z zakrzepicą w przebiegu nowotworu, biorących udział w badaniach rejestracyjnych ww. leków, aktualnie nie zaleca się ich stosowania u chorych na szpiczaka.

LITERATURA

Bringhen S, de Wit E, Dimopoulos MA: New agents in multiple myeloma: an examination of safety profiles. *Clin Lymph Myeloma Leuk* 2017; 17: 391–407.

Carrier M, Le Gal G, Tay J et al.: Rates of venous thromboembolism in multiple myeloma patients undergoing immunomodulatory therapy with thalidomide or lenalidomide: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 653–663.

Falanga A, Russo L, Verzeroli C: Mechanisms of thrombosis in Cancer. *Thromb Res* 2013; 131(suppl 1): 59–62.

Larocca A, Cavallo F, Bringhen S et al.: Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood* 2012; 119: 933–939.

Leebeek Frank W.G: Update of thrombosis in multiple myeloma. *Thrombosis Research*, 2016; 140S1: 76–80.

Leebeek FW, Kruip MJ, Sonneveld P: Risk and management of thrombosis in multiple myeloma. *Thromb Res* 2012; 129: 88–92.

Leleu X, Rodon P, Hulin C et al.: MELISSE, a large multicentric observational study to determine risk factors of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma treated with immunomodulatory drugs. *Thromb Haemost* 2013; 110: 844–851.

Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP et al.: Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015; 373: 1207–1219.

Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A et al.: Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015; 373: 621–631.

Palumbo A, Cavo M, Bringhen S et al.: Aspirin, warfarin or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: A phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 986–993.

Srkalovic G, Cameron M, Rybicki L et al.: Monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma are associated with an increased incidence of venous thromboembolic disease. *Cancer* 2004; 101: 558–66.

Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA et al.: Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015; 372: 142–152.

Terpos E, Kleber M, Engelhardt M et al.: European Myeloma Network Guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica*. 2015; 100: 1254–1266.

Undas A, Zubkiewicz-Usnarska L, Helbig G et al.: Altered plasma fibrin clot properties and fibrinolysis in patients with multiple myeloma. *Eur J Clin Invest* 2014; 44: 557–566.

Za T, de Stefano V, Rossi E et al.: Arterial and venous thrombosis in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: Incidence and risk factors in a cohort of 1491 patients. *Br J Haematol* 2013; 160: 673–679.

Zangari M, Fink L, Zhan F et al.: Low venous thromboembolic risk with bortezomib in multiple myeloma and potential protective effect with thalidomide/lenalidomide-based therapy: review of data from phase 3 trials and studies of novel combination regimens. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011; 11: 228–236.

14. LECZENIE CHOROBY KOSTNEJ W PRZEBIEGU SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO

Chorobą kostną w przebiegu szpiczaka plazmocyto-owego nazywa się heterogeny zespół powikłań kostnych, wśród których dominują ogniska osteolityczne, złamania patologiczne kości oraz uogólniona osteoporoza lub osteopenia. Wystąpienie powikłań kostnych jest konsekwencją zachwiania równowagi pomiędzy procesami resorpcji i odbudowy tkanki kostnej spowodowanego zwiększoną aktywnością osteoklastów i obniżoną aktywnością osteoblastów w wyniku stymulacji receptorowej i cytokinowej przez komórki szpiczaka i mikrośrodowiska szpiku. Przy szczegółowo prowadzonej diagnostyce obrazowej zmiany kostne wykrywa się u 80–90% pacjentów z objawowym SzP. Występowanie powikłań kostnych koreluje z obniżoną jakością i skróconym czasem życia pacjentów.

Obecnie istnieją ograniczone możliwości leczenia dokonanych zmian kostnych. W przypadku wystąpienia złamań kości długich wskazana jest stabilizacja i następnie radioterapia, która prowadzi do redukcji bólu i może przyspieszać gojenie. W razie złamań kompresyjnych kręgosłupa zaleca się rozważenie chirurgicznych metod rekonstrukcji kostnej, przede wszystkim kyfoplastyki, po konsultacji ortopedycznej i neurochirurgicznej. Stanem wymagającym pilnej interwencji jest kompresja rdzenia kręgowego spowodowana przez nacieki pozaszpikowe lub uszkodzone struktury kostne – postępowanie w tym powikłaniu omówiono poniżej. Należy podkreślić, że chociaż wszystkie leki przeciwnowotworowe stosowane u chorych na szpiczaka plazmocyto-owego, pośrednio lub bezpośrednio hamują nadmierną aktywność osteoklastów, dla bortezomibu wykazano dodatkowy efekt bezpośredniej stymulacji osteoblastów *in vitro* oraz cechy odbudowy kostnej w badaniach retrospektywnych. Obserwacje te mogą przemawiać za szczególnym uzasadnieniem stosowania bortezomibu u chorych z silnie wyrażoną chorobą kostną, jednak wymagają potwierdzenia w dobrze zaplanowanych badaniach prospektywnych.

Grupą leków o najbardziej udokumentowanym działaniu profilaktycznym, opóźniającym wystąpienie i redukującym liczbę powikłań kostnych, a także hiperkalcemii, są bisfosfoniany. Leki te zmniejszają resorpcję kostną poprzez hamujące działanie na osteoklasty. W brytyjskim badaniu randomizowanym MRC IX wykazano, że stosowanie kwasu zoledronowego powoduje nie tylko redukcję powikłań kostnych, ale również wydłużenie czasu

życia w porównaniu z chorymi, u których zastosowano kwas kłodronianowy; przy czym efekt ten był istotny również u chorych, u których nie stwierdzono zmian kostnych przed włączeniem chemioterapii. Na podstawie tych wyników zaleca się włączenie leczenia bisfosfonianami dożylnymi (a więc kwasem zoledronowym lub pamidronowym u wszystkich chorych, u których rozpoczyna się chemioterapię szpiczaka plazmocyto-owego. Lekiem z wyboru powinien być kwas zoledronowy. Kwas pamidronowy powoduje porównywalną redukcję powikłań kostnych, nie wykazano jednak jego wpływu na czas przeżycia chorych (brak odpowiedniego badania randomizowanego). Natomiast kwas kłodronianowy powinien być stosowany tylko, gdy nie ma jest możliwości stosowania leczenia dożylnego. Podczas terapii bisfosfonianami dożylnymi zalecana jest doustna substytucja wapnia i witaminy D, natomiast w przypadku kwasu kłodronianowego takie postępowanie prawdopodobnie może zmniejszać wchłanianie leku. W związku z możliwością wystąpienia powikłań, w tym szczególnie niewydolności nerek, hipokalcemii i martwicy kości szczękowej, w okresie leczenia bisfosfonianami wskazane jest monitorowanie funkcji nerek i poziomu wapnia w surowicy przed każdym podaniem bisfosfonianu dożylnego, przestrzeganie higieny jamy ustnej oraz unikanie większych zabiegów stomatologicznych. Czas trwania leczenia bisfosfonianami nie jest dokładnie ustalony, choć w części zaleceń ogranicza się go do 24 miesięcy. Możliwa jest jednak terapia bezterminowa, gdyż długoterminowe stosowanie tych leków trwale ogranicza występowanie powikłań kostnych. W analizie porównującej stosowanie kwasu zoledronowego przez 2 lub 4 lata wykazano porównywalne wyniki PFS i OS, przy prawie 50% redukcji zdarzeń kostnych w przypadku przedłużonego stosowania (21% vs. 43%, $P < 0,001$). W związku z tym bezwzględnie uzasadnione jest kontynuowanie leczenia podczas fazy aktywnej choroby. Natomiast u pacjentów, którzy osiągnęli trwałą całkowitą remisję lub bardzo dobrą częściową remisję choroby i byli leczeni bisfosfonianami przez dwa lata można rozważyć przerwanie leczenia lub zmniejszenie częstotliwości lub dawki bisfosfonianów. W przypadku nawrotu choroby, nawet biochemicznego, wskazane jest ponowne rozpoczęcie podawania bisfosfonianów. Ze względu na brak wystarczających danych obecnie nie zaleca się rutynowego stosowania bisfosfonianów u chorych z MGUS i łagodnym szpiczakiem plazmocyto-owym. Niektórzy

ekspersi zalecają jednak leczenie u pacjentów z grup wysokiego ryzyka progresji do objawowego szpiczaka plazmocytoowego.

ZALECENIA SZCZEGÓŁOWE DOTYCZĄCE LECZENIA BISFOSFONIANAMI

1. Zaleca się stosowanie następujących bisfosfonianów:

- kwas zoledronowym 4 mg i.v. co 3–4 tygodnie. Leczenie kwasem zoledronowym ma największe uzasadnienie w związku z wykazaniem przedłużonego czasu przeżycia w stosunku do kwasu kłodronowego. W praktyce jest on również preferowany ze względu na skrócony czas podawania we wlewie,
- kwas pamidronowy 30–90 mg i.v. co 3–4 tygodnie. Wykazano, że dawki 30 lub 60 mg i.v. są równie skuteczne, co dawka 90 mg kwasu pamidronowego, natomiast mogą wiązać się z mniejszą częstością działań niepożądanych,
- kwas kłodronowy 1600 mg/dz (2×800 mg) p.o. *à la longue*, zalecany tylko u pacjentów, którzy nie mogą przyjmować bisfosfonianów dożylnie.

2. Leczenie bisfosfonianami powinno być wdrożone u wszystkich chorych na SzP, u których występują wskazania do włączenia chemioterapii (objawowy szpiczak plazmocytoowy), w tym u chorych bez radiograficznie potwierdzonych zmian kostnych. U pacjentów, u których nie stwierdzono zmian kostnych za pomocą MRI, LDCT lub PET-CT korzyść z leczenia bisfosfonianami nie jest pewna.

3. Ze względu na brak wystarczających danych obecnie nie zaleca się rutynowego stosowania bisfosfonianów u chorych ze szpiczakiem niewymagającym chemioterapii (MGUS i bezobjawowy szpiczak plazmocytoowy). Wydaje się, że korzystne jest wdrożenie bisfosfonianów u pacjentów z wysokim ryzykiem progresji do objawowego szpiczaka plazmocytoowego. U pozostałych chorych w przypadku stwierdzenia za pomocą densytometrii osteoporozy lub osteopenii zaleca się stosowanie bisfosfonianów w dawkach stosowanych w leczeniu osteoporozy.

4. U chorych z upośledzoną czynnością nerek zaleca się redukcję dawek bisfosfonianów lub odstąpienie od stosowania tych leków, zależnie od stopnia niewydolności.

5. Chorzy leczeni bisfosfonianami mają zwiększone ryzyko martwicy kości szczęki. W celu prewencji tego powikłania wskazane są:

- ocena i wyleczenie przez lekarza stomatologa wszystkich ognisk próchnicy zębów przed rozpoczęciem terapii bisfosfonianami,
- prowadzenie profilaktyki antybiotykowej w przypadku zabiegów stomatologicznych,
- unikanie niekoniciecznych zabiegów stomatologicznych podczas leczenia bisfosfonianami,
- wstrzymanie terapii bisfosfonianami na 3 miesiące przed i do 3 miesięcy po inwazyjnych zabiegach stomatologicznych.

DENOSUMAB

Denosumab jest ludzkim, wysoce specyficznym przeciwciałem monoklonalnym IgG2 przeciwko RANKL. Denosumab naśladuje fizjologiczne działanie osteoprotegeryny i poprzez hamowanie interakcji RANKL z RANK zmniejsza resorpcję kości.

Denosumab jest zalecany u chorych z obecnością zmian kostnych w przebiegu MM zarówno *de novo* jak i w postaciach nawrotowych i opornych. W badaniu randomizowanym u chorych z rozpoznaniem *de novo* MM z obecnością zmian kostnych denosumab okazał się równie skuteczny jak kwas zoledronowy w redukcji powikłań kostnych (wydłużenia czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego po rozpoznaniu MM). W tym samym badaniu denosumab wydłużył przeżycie wolne od progresji u pacjentów, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych. Nie wykazano natomiast różnic w czasie całkowitego przeżycia między denosumabem a kwasem zoledronowym. Denosumab nie wymaga modyfikacji dawki u chorych z zaburzeniami czynności nerek. Jednak stosowanie tego leku u chorych z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min wymaga ścisłego monitorowania. U pacjentów z tłącym się szpiczakiem mnogim, MGUS lub szpiczakiem odosobnionym, denosumab jest zalecany tylko w przypadku współistnienia osteoporozy, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia osteoporozy.

W Polsce refundacja denosumabu obejmuje chorych na szpiczaka plazmocytoowego z obecnością co najmniej jednej zmiany osteolitycznej lub zmiany naciekającej kości, u których stwierdzono nietolerancję lub przeciwwskazania do stosowania bisfosfonianów lub zaburzenia funkcji nerek.

Denosumab należy podawać w dawce 120mg, podskórnie, co 4 tygodnie. Lek należy stosować przewlekłe, do wystąpienia toksyczności. Przerwanie terapii można rozważyć po 24 miesiącach leczenia, jeśli pacjent osiągnął przynajmniej VGPR. Aby uniknąć „efektu odbicia” – nasilenia zmian kostnych - należy podać dożylny bisfosonian (kwas zoledronowy) do 6 miesięcy od przerwania terapii denosumabem. Alternatywnie można rozważyć stosowanie denosumabu co 6 miesięcy. W przypadku wznowy szpiczaka możliwe jest ponowne wdrożenie terapii denosumabem.

Podczas terapii denosumabem zalecana jest doustna substytucja wapnia i witaminy D (co najmniej 500 mg wapnia i 400 j.m. witaminy D na dobę, jeśli nie występuje hiperkalcemia). Z uwagi na ryzyko martwicy kości szczęki, podobne jak przy leczeniu bisfosfonianami, lek należy odstawić na 30 dni przed zabiegiem stomatologicznym. Terapię trzeba przerwać do czasu wygojenia się zmian w jamie ustnej.

Podsumowanie zasad leczenia bisfosfonianami i denosumabem przedstawia **tab. 14.1**.

KOMPRESJA RDZENIA KRĘGOWEGO

Kompresja rdzenia kręgowego spowodowana uciskiem przez masy pozaszpikowe lub uszkodzone struktury kostne w przebiegu klinicznym szpiczaka plazmocytoowego dotyczy około 5% chorych. Objawy tego powikłania zależą od lokalizacji i stopnia ucisku rdzenia, jednak zwykle obejmują zaburzenia czucia i osłabienie mięśni kończyn dolnych oraz dysfunkcję zwieraczy. Kompresja rdzenia kręgowego jest stanem nagłym i wymaga pilnego podjęcia następujących działań:

- natychmiastowego rozpoczęcia pulsu wysokich dawek deksametazonu (40 mg iv. przez 4 dni) oraz ewentualnie dołączenia systemowej chemioterapii, jeżeli kompresja została stwierdzona przy rozpoznaniu szpiczaka,
- pilnego badania MRI odpowiedniego obszaru kręgosłupa oraz konsultacji neurochirurgicznej i radioterapeutycznej, a następnie:
 - w przypadku ucisku rdzenia przez masy miękkotkankowe – pilnej miejscowej

Tabela 14.1. Podsumowanie zasad leczenia bisfosfonianami i denosumabem.

	Bisfosfoniany	Denosumab
Wskazania	• chorzy z MM <i>de novo</i> i z opornością/nawrotem, w tym w nawrocie biochemicznym, niezależnie od obecności zmian kostnych • lek z wyboru: kwas zoledronowy • druga opcja: kwas pamidronowy	• chorzy z MM <i>de novo</i> i z opornością/nawrotem, w tym w nawrocie biochemicznym z obecnością zmian kostnych • można stosować u chorych z niewydolnością nerek
Droga podawania	dożylna	podskórna
Dawkowanie	• co 4 tygodnie u chorych w trakcie terapii i szpiczaka i u chorych <VGPR • po uzyskaniu ≥VGPR po leczeniu bisfosfonianami przynajmniej przez 12 miesięcy można stosować lek co 3–6 miesięcy lub odstawić	• co 4 tygodnie na stałe • przerwanie terapii możliwe po 24 miesiącach leczenia i jeśli pacjent osiągnął ≥VGPR • należy podać kwas zoledronowy do 6 miesięcy od przerwania terapii denosumabem. Alternatywnie można stosować denosumab co 6 miesięcy
Monitorowanie/ zapobieganie działaniom niepożądanym	• klirens kreatyniny, elektrolity • suplementacja Ca i wit. D • kontrola stomatologiczna z uwagi na ryzyko martwicy kości szczęki (odstawienie leku przed zabiegiem stomatologicznym)	• suplementacja Ca i wit. D • kontrola stomatologiczna z uwagi na ryzyko martwicy kości szczęki (odstawienie leku przed zabiegiem stomatologicznym)

radioterapii (standardowo dawka 30 Gy podana w 10 frakcjach),

- w przypadku ucisku rdzenia przez struktury kostne – pilnego zabiegu odbarczenia neurochirurgicznego.

LECZENIE HIPERKALCEMII

Szpiczak plazmocytowy należy do nowotworów szczególnie często, bo aż w 20–40% przypadków, powikłanych rozwojem hiperkalcemii. Ostra hiperkalcemia może się objawiać między innymi zaburzeniami ze strony ośrodkowego układu nerwowego (splątanie, dezorientacja, śpiączka hiperkalcemiczna), nudnościami i wymiotami, miopatią, zaparciami, objawami zapalenia trzustki, zwiększonym pragnieniem, wielomoczem oraz prowadzić do ostrej niewydolności nerek. Postępowanie lecznicze w hiperkalcemii powinno obejmować następujące działania:

1. Podstawowe znaczenie ma nawodnienie pacjenta i uzyskanie wysokiej diurezy. W ciężkiej i umiarkowanej hiperkalcemii stosuje się dożylny wlew 0,9% NaCl w ilości uzależnionej od stanu nawodnienia pacjenta. W hiperkalcemii przewlekłej i łagodnej - doustne przyjmowanie płynów 3–4 l/dz. Diureza powinna być utrzymana na poziomie 150–200 ml/godz. Należy wyrównywać współistniejące zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej.
2. Ostrożne stosowanie furosemidu – konieczne w przypadkach, gdy bilans wodny jest dodatni lub nie udało się uzyskać wystarczającej diurezy.
3. Dożylne podanie bisfosfonianu (lekiem z wyboru jest kwas zoledronowy w dawce 4 mg i.v. wlew 15 min). Jeżeli się po 72 godz., można

powtórzyć dawkę bisfosfonianu. W przypadku współistniejącej niewydolności nerek należy odpowiednio redukować dawkę bisfosfonianu (preferowane jest stosowanie pamidronianu w dawce 30 mg). W hiperkalcemii przewlekłej – do rozważenia – doustnie kwas klodronowy (początkowo 2400–3200 mg/dobę w dawkach podzielonych, następnie dawka leku powinna być zmniejszona do 1600 mg/dobę).

4. W przypadku umiarkowanej, ciężkiej lub opornej hiperkalcemii stosuje się glikokortykosteroidy:

- hydrokortyzon w dawce 250–500 mg i.v. co 8 godz.,
- prednizon w dawce 10–100 mg/dz.,
- Jeżeli po zastosowaniu powyższego leczenia nie uzyskano normalizacji stężenia wapnia we krwi obwodowej lub istnieją istotne przeciwwskazania do zastosowania bisfosfonianów (ciężka niewydolność nerek):
- denosumab 120mg s.c. co 4 tygodnie. Dodatkowa dawka 120mg s.c. w 8 i 15 dniu w pierwszym miesiącu leczenia,
- kalcytonina – i.v. 1 j.m./kg mc./godz. albo podskórnie lub domięśniowo w dawce 100 j.m. 2–4 razy w ciągu doby,
- hemodializa lub dializa otrzewnej.

LITERATURA

Delforge M, Terpos E, Richardson PG et al.: Fewer bone disease events, improvement in bone remodeling, and evidence of bone healing with bortezomib plus melphalan-prednisone vs. melphalan-prednisone in the phase III VISTA trial in multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2011; 86: 372-384.

Dimopoulos M, Moreau P, Terpos E et al.: Multiple myeloma: EHA- ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021; 32(issue 3): 309-322.

Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM et al.: National Cancer Research Institute *Haematological Oncology Clinical Study Group*. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): A randomized controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1989-1999.

Raje N, Terpos E, Willenbacher W et al.: Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: An international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018; 19: 370-381.

Terpos E, Zamagni E, Lentsch S et al.: Treatment of multiple myeloma-related bone disease: Recommendations from the Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol* 2021; 22: e199-130.

15. LECZENIE WSPOMAGAJĄCE

LECZENIE WSPOMAGAJĄCE W SZPICZAKU PLAZMOCYTOWYM

Leczenie wspomagające stosowane u chorych na SzP ma na celu zapobieganie i leczenie powikłań choroby nowotworowej, jak również działań niepożądanych spowodowanych samą terapią przeciwnowotworową. Należy podkreślić, iż leczenie wspomagające powinno towarzyszyć pacjentowi od chwili rozpoznania choroby, w czasie stosowanej chemioterapii, jak również leczenia paliatywnego. Leczenie wspomagające ma za zadanie poprawić jakość życia chorym, co pozwoli im na lepsze funkcjonowanie z chorobą nowotworową w społeczeństwie.

NIEDOKRWISTOŚĆ W SZPICZAKU PLAZMOCYTOWYM

Niedokrwistość (stężenie hemoglobiny $<12,0$ g/dl) należy do częstych objawów towarzyszących SzP i występuje u ok. 75% pacjentów w chwili rozpoznania choroby. Niedokrwistość może wystąpić lub pogłębić swój stopień na różnych etapach choroby - jako jeden z pierwszych objawów szpiczaka, w czasie progresji lub w fazie schyłkowej choroby. Na jej rozwój wpływa także rodzaj stosowanego leczenia: chemioterapia i/lub radioterapia.

Standardowym sposobem leczenia niedokrwistości w szpiczaku plazmocytowym są transfuzje koncentratów krwinek czerwonych (KKCz) oraz stosowanie czynników stymulujących erytropoezę (*Erythropoiesis-stimulating agents*, ESA). Transfuzje KKCz są pomocne w szybkiej korekcji umiarkowanej lub głębokiej niedokrwistości u chorych z objawową anemią. Zaś pacjenci z łagodną lub umiarkowaną bezobjawową niedokrwistością mogą być jedynie obserwowani przez lekarza. Należy pamiętać, że u większości chorych na SzP obserwuje się normalizację stężenia hemoglobiny w czasie skutecznie stosowanej chemioterapii.

Czynniki stymulujące erytropoezę stosowane w leczeniu niedokrwistości towarzyszącej chorobom nowotworowym zostały przedstawione w tabeli 15.1.

Wskazania do stosowania czynników stymulujących erytropoezę zostały opracowane przez Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ASCO) we współpracy z Amerykańskim Towarzystwem Hematologicznym

(ASH), a w Europie przez Europejską Organizację Badań i Leczenia Nowotworów (EORTC).

ZMODYFIKOWANE ZALECENIA ASCO/ASH I EORTC DO STOSOWANIA ESA W LECZENIU NIEDOKRWISTOŚCI TOWARZYSZĄCEJ CHOROBOM NOWOTWOROWYM:

1. W przypadku wystąpienia niedokrwistości niezbędne jest przeprowadzenie dokładnego wywiadu chorobowego, badania fizykalnego pacjenta oraz wykonanie badań biochemicznych mających pomóc w ustaleniu przyczyny anemii. Niezbędne jest uwzględnienie chorób towarzyszących, w tym szczególnie choroby niedokrwiennej serca, niewydolności krążenia, chorób płuc, niewydolności nerek, jak również ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych.
2. Stosowanie czynników stymulujących erytropoezę według ASCO/ASH jest zalecane u pacjentów z niedokrwistością związaną z chemioterapią lub chemioradioterapią, gdy stężenie HGB <10 g/dl. Można rozważyć zastosowanie ESA w przypadku, gdy stężenie HGB wynosi $10-12$ g/dl, jeżeli istnieją inne choroby towarzyszące powodujące znaczne ograniczenie rezerwy płucno-sercowej chorego, lub gdy niedokrwistość powoduje znaczny spadek aktywności życiowej pacjenta. Według EORTC zaleca się stosowanie ESA przy stężeniu hemoglobiny $9-11$ g/dl lub $11-11,9$ g/dl, przy dodatkowych wskazaniach klinicznych.
3. Według ASCO/ASH zaleca się ekwiwalentne stosowanie epoetyny alfa (epoetyna beta nie jest komercyjnie dostępna w USA) lub darbepoetyny alfa. Dawkowanie ESA według FDA przedstawiono w tabeli 15.1.
4. Celem leczenia czynnikami stymulującymi erytropoezę jest uzyskanie stężenia hemoglobiny ≤ 12 g/dl. Stwierdzono, że dalszy wzrost stężenia hemoglobiny powoduje zwiększenie powikłań zakrzepowo-zatorowych i wzrost ryzyka zgonu pacjenta.
5. Przy braku odpowiedzi na leczenie ESA, gdy wzrost HGB $<1-2$ g/dl po 6-8 tygodniach

leczenia, nie zaleca się eskalacji dawki czynników stymulujących erytropoezę. Zalecenia ASCO/ASH i EORTC nie zalecają eskalacji dawek ESA, gdyż nie ma przekonujących dowodów na skuteczność tego typu postępowania. Podwyższenie dawki zalecane jest zaś przez FDA, jak przedstawiono w tabeli 15.1.

6. U chorych, u których uzyskano zwiększenie stężenia hemoglobiny do około 12 g/dl, należy stosować leczenie podtrzymujące przy pomocy najmniejszej skutecznej dawki lub przez zmniejszenie dawki i wydłużenie odstępów podawania ESA.
7. Preparaty żelaza nie powinny być podawane rutynowo, ich stosowanie zastrzeżone jest dla chorych z bezwzględnym lub czynnościowym niedoborem żelaza (ferrytyna <100 ng/ml, Tsat <15%). Wykazano również, iż w leczeniu niedoborów żelaza w czasie stosowania ESA skuteczna jest jedynie suplementacja dożylna.

Spośród objawów niepożądanych stosowania ESA w leczeniu niedokrwistości u chorych na nowotwory należy przede wszystkim wymienić ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych (6,1%), nadciśnienie tętnicze (5%) czy bardzo rzadko występującą niedokrwistość czysto czerwonokrwinkową. Niedokrwistość czysto czerwonokrwinkowa związana jest z obecnością autoprzeciwciał skierowanych przeciwko epoetynie, przy czym może być również niszczona endogenna erytropoetyna.

POWIKŁANIA INFEKCYJNE

Zakażenia stanowią jedną z wiodących przyczyn śmiertelności chorych na szpiczaka plazmocyto- go. Powodem są zaburzenia odporności związane z chorobą, czynnikami zależnymi od pacjenta (starszy wiek i choroby współistniejące, np. niewydolność nerek, serca, cukrzyca) oraz stosowanym leczeniem przeciwnowotworowym.

Rozwój i progresja szpiczaka powoduje złożone zaburzenia odporności. Do najważniejszych należą:

- obniżenie odporności humoralnej związane ze zmniejszonym wytwarzaniem poliklonalnych immunoglobulin, obniżeniem liczby i upośledzeniem funkcji limfocytów B, predysponujące do nawracających zakażeń bakteryjnych,
- zaburzenia czynności efektorowych limfocytów T oraz komórek dendrytycznych,
- zwiększenie odsetka komórek supresorowych – m.in.: Treg (limfocytów T regulatorowych), Breg (limfocytów B regulatorowych), MDSC (komórek supresorowych pochodzenia mieloidalnego).

Wpływ leczenia przeciwnowotworowego na zaburzenia odporności predysponujące do określonych zakażeń przedstawiono w tabeli 15.2.

Zakażenia są wywołane najczęściej przez bakterie i wirusy. Ryzyko zakażeń jest największe w czasie

Tabela 15.1. Zalecenia FDA dotyczące leczenia ESA u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą chorobom nowotworowym związaną z chemioterapią zakażeń

Czynnik stymulujący erytropoezę	Dawkowanie ESA	Przy braku odpowiedzi*
Epoetyna α	40 000 j.m. 1 × w tygodniu s.c.	do 60 000 j.m. 1 × w tygodniu s.c.
Epoetyna β	30 000 j.m. 1 × w tygodniu s.c.	do 60 000 j.m. 1 × w tygodniu s.c.
Darbepoetyna α	6,25 µg/kg m.c. 1 × na 3 tygodnie s.c. W praktyce 500 mg/3 tyg.	kontynuacja dawki

* Odpowiedź definiowana jest jako wzrost stężenia hemoglobiny przynajmniej o 1 g/dl, oceniana po 4 tygodniach leczenia epoetyną alfa lub epoetyną beta i po 6 tygodniach leczenia darbepoetyną alfa. Zwiększenie dawki zalecane jest przez FDA, jednak według ASCO/ASH, EORTC nie ma przekonujących dowodów na skuteczność takiego postępowania.

pierwszych trzech miesięcy od rozpoznania MM oraz u chorych z nawrotowym/opornym MM. U pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM dominują zakażenia o etiologii bakteryjnej (np. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, pałeczki G ujemne). Zakażenia wirusowe są najczęściej wywołane przez wirusa grypy i ospy wietrznej/półpaśca. U chorych na szpiczaka opisano również większe ryzyko zakażenia wirusem SARS-CoV-2, ciężkiego/przedłużonego przebiegu oraz śmiertelności z powodu COVID-19. Do czynników ryzyka śmierci należały: wiek, zaawansowana choroba (ISS 3), wysokie ryzyko cytogenetyczne, niewydolność nerek, aktywna lub progresywna choroba, choroby współistniejące. Rodzaj stosowanego leczenia nie wpływa na przebieg zakażenia. Odpowiedź na szczepienie przeciw COVID-19 jest gorsza u chorych na szpiczaka niż u zdrowej części populacji. Indukcję odpowiedzi humoralnej po szczepieniu obserwowano u około 76% chorych, przy czym istotny wzrost serokonwersji zanotowano po podaniu 2. dawki szczepionki. Znacznie mniej jest danych na temat odpowiedzi T-komórkowej po szczepieniu przeciw COVID-19 u chorych onkohematologicznych. U chorych na szpiczaka plazmocytozowego odsetek odpowiedzi T-komórkowej były podobne do humoralnej, przy czym nie obserwowano korelacji między jednym a drugim rodzajem odpowiedzi.

W profilaktyce powikłań infekcyjnych u chorych na szpiczaka plazmocytozowego zaleca się następujące strategie:

1. Szczepienia ochronne:

Szczepienia ochronne są zalecane u chorych na MM, chociaż odpowiedź poszczepienna jest słabsza niż w zdrowej populacji.

Optymalny czas szczepienia:

- Inaktywowana szczepionka przeciw grypie (corocznie, zalecane jest podanie 2 dawek).
- Inaktywowana szczepionka przeciw *Streptococcus pneumoniae*: skoniugowana PCV13 oraz po co najmniej 8 tygodniach PPSV23 (powtarzana co 5 lat).
- Szczepionka przeciw COVID-19 (mRNA, wektorowa) zgodnie z aktualnymi zaleceniami grup eksperckich i towarzystw naukowych.
- Chorzy po ASCT powinni mieć przeprowadzone szczepienia zgodnie z kalendarzem po upływie 6 – 24 miesięcy od przeszczepienia.

Nowością jest możliwość stosowania szczepień ochronnych przeciwko VZV u chorych leczonych inhibitorami proteasomu, przeciwciałami anty-CD38, melfalanem w dużych dawkach, a następnie auto-HSCT oraz dużymi dawkami glikokortykosteroidów ze względu na zwiększone ryzyko zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV).

Pacjenci powinni otrzymać dwie dawki w odstępie 2–6 miesięcy. Strategię tę należy uzupełnić konwencjonalną profilaktyką acyklowirem lub walacyklowirem w celu dalszego zmniejszenia ryzyka.

U chorych na MM zalecane są wyłącznie szczepionki inaktywowane.

W przypadku podróży do obszarów endemicznych zakażeń chorem na MM zaleca się profilaktykę w postaci odpowiednich szczepień i leków przeciwinfekcyjnych oraz szczepienia ochronne (przeciw grypie, pneumokokom u osób >50. r.ż.). Zalecane są również u pracowników służby zdrowia sprawujących opiekę nad chorymi na MM.

2. Profilaktyczne stosowanie immunoglobulin nie jest zalecane rutynowo, jest zastrzeżone dla chorych z zakażeniami zagrażającymi życiu oraz chorych z ciężkimi, nawracającymi zakażeniami i obniżonym stężeniem IgG (w Polsce leczenie jest refundowane przy stężeniu IgG <500 mg/dl).

3. Profilaktyczne stosowanie acyklowiru

zaleca się u chorych leczonych inhibitorami proteasomów lub walacyklowiru (bortezomib, karfilzomib, iksazomib), daratumumabem, po auto-HSCT i u pacjentów z nawracającymi infekcjami wirusem opryszczki.

4. Stosowanie trimetoprimu-sulfametoksazolu

w profilaktyce zakażenia *Pneumocystis jirovecii* zaleca się u chorych na nawrotowego/opornego MM lub chorych leczonych dużymi dawkami kortykosteroidów (np. >40 mg/dz. 4 dni w tygodniu).

5. Profilaktykę przeciwbakteryjną (np. lewofloksacynę 500 mg 1 × dz.) można rozważyć u chorych z wysokim ryzykiem zakażeń w trakcie trzech pierwszych miesięcy leczenia.

5. Z uwagi na słabszą odpowiedź na szczepienie przeciw COVID-19, w wybranych sytuacjach klinicznych należy rozważyć zastosowanie profilaktyki przedekspozycyjnej w postaci przeciwciał monoklonalnych (tiksagewimab–cilgawimab).

Należy podkreślić, że prawidłowa edukacja chorego na temat ryzyka wystąpienia powikłań infekcyjnych, a także możliwość udzielenia mu pomocy lekarskiej w ciągu 24 godzin od pojawienia się objawów zakażenia, stanowią podstawę skutecznego postępowania u chorych na szpiczaka plazmocytoowego ze współistniejącym zakażeniem.

LECZENIE BÓLU

Ból jest jednym z najczęściej występujących objawów w szpiczaku plazmocytoowym. Towarzyszy choremu zarówno na początku choroby, jak i w kolejnych jej nawrotach. Ból jest związany głównie z destrukcją tkanki kostnej czy naciekaniem nerwów, może być również objawem polineuropatii w przebiegu leczenia przeciwnowotworowego talidomidem lub bortezomibem.

Ocena bólu powinna być oparta na 10-stopniowej numerycznej skali bólu (*numerical rating scale*, NRS). Redukcja bólu o 2. stopni lub więcej w skali NRS jest odczuwana przez pacjenta jako znacząca poprawa. W przypadku braku poprawy chory powinien być skierowany do specjalisty w Poradni Leczenia Bólu. Ocena natężenia bólu o charakterze neuropatycznym powinna być przeprowadzona w oparciu o najczęściej zalecaną skalę oceny bólu neuropatycznego LANSS.

Obecne poznanie mechanizmów bólu nowotworowego i działania leków przeciwbólowych skłania do stosowania złożonej terapii obejmującej stosowanie opioidów, blokerów kanału wapniowego, sodowego, trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych czy inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI). Należy pamiętać, że nowoczesne podejście do leczenia bólu u chorych na SzP obejmuje również stosowanie bisfosfonianów, radioterapii i leczenia ortopedycznego (przezskórna wertebroplastyka, kyfoplastyka balonowa, ortopedyczne zespolenia kręgosłupa i kości długich).

Leczenie farmakologiczne bólu powinno uwzględniać następujące leki:

1. paracetamol może być stosowany w dawkach 1 g co 6 godz. przy nieznacznym natężeniu bólu,
2. niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ) nie powinny być stosowane przewlekłe u chorych na SzP, z uwagi na możliwość wystąpienia lub pogłębienia uszkodzenia nerek,

3. w przypadku występowania przewlekłego łagodnego, umiarkowanego bólu (<5/10 w skali numerycznej) zaleca się stosowanie doustnego tramadolu lub kodeiny,
4. w przypadku występowania przewlekłego umiarkowanego-ciężkiego bólu zaleca się stosowanie fentanylu lub buprenorfiny w plastrach przezskórnych, które są dobrze tolerowane przez chorych lub oksykodonu, który jest dodatkowo skuteczny w leczeniu bólu związanego z polineuropatią,
5. w przypadku występowania ostrego, ciężkiego bólu (>6/10) zaleca się stosowanie podskórne morfiny w celu uzyskania szybkiej jego kontroli,
6. pacjenci leczeni przeciwbólowo opioidami powinni być regularnie oceniani pod względem występowania objawów ubocznych, takich jak: zaparcia, wymioty i sedacja. Wszyscy pacjenci leczeni opioidami powinni rutynowo otrzymywać środki przeczyszczające.

Szczególne rodzaje bólu – ból neuropatyczny:

1. ból neuropatyczny powinien być oceniany i kontrolowany przez specjalistę neurologa,
2. w leczeniu bólu neuropatycznego zaleca się stosowanie kilku leków z grupy blokerów kanału wapniowego (gabapentyna lub pregabalina), sodowego (lidokaina lub okskarbazepina) i SNRI (amitryptylina lub duloksetyna),
3. w przypadku wystąpienia bólu neuropatycznego jako działania niepożądanego w czasie leczenia cytostatykami neurotoksycznymi (bortezomib) zaleca się bezwzględne odstawienie leku,
4. dużą skuteczność w leczeniu bólu neuropatycznego wykazały opioidy, w szczególności oksykodon.

Leczenie wspomagające stosowane u chorych na SzP ma na celu zapobieganie i leczenie powikłań choroby nowotworowej, co poprawia jakość życia pacjentów i umożliwia im lepsze funkcjonowanie w życiu codziennym. Leczenie wspomagające powinno więc stanowić integralną część właściwego postępowania lekarskiego u wszystkich chorych na SzP.

Tabela 15.2. Wpływ leczenia przeciwnowotworowego na zaburzenia odporności predysponujące do określonych zakażeń

Rodzaj leczenia	Rodzaj zaburzeń odporności	Rodzaj zakażeń
Chemioterapia (melfalan)	Neutropenia (10–20% chorych)	Enterokoki (np. <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i>)
Kortykosteroidy	Zaburzenia odpowiedzi T-komórkowej	Wirus opryszczki, ospy wietrznej/półpaśca, <i>Candida</i> , <i>P. jiroveci</i>
Inhibitory proteasomu	Neutropenia, supresja odpowiedzi T-komórkowej	Wirus opryszczki, ospy wietrznej/półpaśca, zakażenia bakteryjne u chorych z neutropenią
Leki immunomodulujące	Neutropenia	Zakażenia bakteryjne, VZV
Przeciwciała anti-CD38	Limfopenia, neutropenia	Zakażenia oportunistyczne, wirus opryszczki, ospy wietrznej/półpaśca
CAR-T (BCMA)	Neutropenia, hypogammaglobulinemia	Zakażenia bakteryjne, wirusowe

LITERATURA - LECZENIE WSPOMAGAJĄCE

Aapro MS, Link H: September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents. *Oncologist* 2008; 13 (suppl 3): 33-36.

Gong IY, Vijenthira A, Betschel SD, Hicks LK, Cheung MC: COVID-19 vaccine response in patients with hematologic malignancy: A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol*. 2022; 97(4): e132-E135.

Kumar SK, Callander NS, Alsina M et al.: Multiple myeloma, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017; 15: 230-269.

Ludwig H, Boccadoro M, Moreau P et al.: Recommendations for vaccination in multiple myeloma: A consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia*. 2021; 35: 31-44.

Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al.: Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017; 28(suppl_4): iv52-iv61.

Raje NS, Anaissie E, Kumar SK et al.: Consensus guidelines and recommendations for infection prevention in multiple myeloma: A report from the International Myeloma Working Group. *Lancet Haematol*. 2022; 9: e143-e161.

Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P et al.: American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology Clinical Practice Guideline on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with Cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 4996-5010.

16. ZASTOSOWANIE WERTEBROPLASTYKI W NACIEKACH I ZŁAMANIACH KOMPRESYJNYCH KRĘGÓW W PRZEBIEGU SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO

W szpiczaku plazmocytowym nacieki w kościach kręgosłupa występują w większości przypadków, a w około 30% są przyczyną złamań kompresyjnych trzonów kręgów. Złamania te są jedno- lub wielopoziomowe i w konsekwencji doprowadzają do postępującego obniżenia wysokości trzonów, nierzadko aż do ich całkowitego zapadnięcia się. Postępująca deformacja kręgosłupa – załamanie osi, kyfotyzacja szyjno-piersiowa i piersiowa oraz wyrównanie lordozy lędźwiowej – w połączeniu z bólem miejscowym i korzeniowym doprowadza do upośledzenia funkcji narządu ruchu. Opasujące bóle klatki piersiowej mogą powodować upośledzenie wentylacji, doprowadzając do zmniejszenia pojemności oddechowej płuc, a w zaawansowanych przypadkach do ograniczenia tolerancji wysiłku oraz zwiększenia ryzyka infekcji płuc. W odcinku lędźwiowym kręgosłupa ból promieniujący do jamy brzusznej skutkuje niekiedy upośledzeniem łaknienia i spadkiem wagi ciała. Masa nowotworu wrastająca do kanału kręgowego powoduje ucisk na rdzeń kręgowy i ogon koński, a także może uciskać pojedyncze korzenie. Opisywane objawy nie są proporcjonalne do stanu zniekształcenia kręgosłupa obserwowanego w badaniach obrazowych i często pacjent z wielopoziomowymi deformacjami nie odczuwa istotnych dolegliwości, a przeciwnie jednopoziomowe złamanie kompresyjne ze znacznego stopnia deformacją trzonu może powodować dokuczliwe dolegliwości bólowe. Leczenie choroby zasadniczej staje się coraz skuteczniejsze, co powoduje zwrócenie większej uwagi na komfort życia tych pacjentów i konieczność utrzymania sprawności narządu ruchu, w tym jak najlepszego stanu kręgosłupa. Nie zawsze możliwe jest naprawienie istniejących już deformacji trzonów, natomiast najważniejszym celem leczenia jest zwalczanie bólu w sposób najmniej inwazyjny i nie powodujący istotnego zaburzenia w prowadzeniu kolejnych cykli chemioterapii. Takim skutecznym leczeniem okazała się przeszćkórna wertebroplastyka (PW) i kyfoplastyka (PK).

WERTEBROPLASTYKA I KYFOPLASTYKA

Wykonanie PW, bądź PK jest wskazane, gdy mamy do czynienia z bólem spowodowanym przez zniekształcenie (złamanie) trzonu kręgu na jednym lub wielu poziomach. Według IMWG wskazania do cementowania trzonów w SzM są następujące:

1. silny ból (przekraczający $7/10$ oceniany na podstawie Visual Analogue Scale - VAS): gdy istnieje zapadnięcie się jednego lub więcej kręgów, albo występuje destrukcja kości z wysokim ryzykiem złamania jednego lub więcej kręgów,
2. ból umiarkowany (nie przekraczający $7/10$ w skali VAS): gdy mamy do czynienia ze znaczącym ubytkiem wysokości kręgu i/lub naruszeniem strukturalnej integralności lub stabilności kręgosłupa.

Istotne jest odpowiednio wczesne wykrycie deformacji trzonu lub/i nacieku i możliwie szybkiego zareagowania na pojawiający się ból. Opanowanie bólu znacznie podnosi komfort życia i nie stanowi przeszkody we wdrożeniu alternatywnych i uzupełniających metod leczenia, takich jak radioterapia i farmakoterapia przeciwbólowa ani nie koliduje z systemową farmakoterapią antyszpiczakową. Wertebroplastyka może być zastosowana także przed wdrożeniem radioterapii lub zamiast niej.

PRZECIWWSKAZANIA

Bezwzględny przeciwwskazaniem do wykonania PW jest zupełne zapadnięcie się trzonu kręgu i brak możliwości bezpiecznego umieszczenia igły oraz podania cementu. Rozległy naciek wnikający do kanału kręgowego, z destrukcją przekraczającą trzon kręgu, powodujący deficyt neurologiczny także nie kwalifikuje się do PW. Spośród bezwzględnych przeciwwskazań ogólnych do najważniejszych zalicza się niewyrównane zaburzenia krzepnięcia, zaawansowaną ciążę, infekcję w planowanym miejscu wkłucia. Destructura tylnych ścian kręgu i wnikanie guza do przestrzeni nadoponowej jest względnym przeciwwskazaniem do PW, jeżeli nie ma deficytu neurologicznego. Także zmiany zlokalizowane powyżej poziomu trzeciego kręgu piersiowego, ze względu na trudności anatomiczne, stanowią względne przeciwwskazanie do zastosowania metody przeszćkórnej.

POWIKŁANIA

PW jest relatywnie bezpieczną metodą leczenia – powikłania objawowe nie przekraczają 6,8%. Wyciek cementu poza obręb trzonu występuje bardzo często, ale zazwyczaj nie daje objawów ubocznych. Jeżeli bezpośrednio po zabiegu wystąpią objawy korze-

niowe lub objawy ucisku rdzenia konieczne jest wykonanie badań obrazowych i operacja odbarczająca w trybie pilnym. Przedostanie się cementu do żył przykręgosłupowych i jego dalsza migracja może spowodować zator cementowy płuc (1,7% przypadków) o charakterze nieodwracalnym, co jest poważnym powikłaniem powodującym odległe problemy oddechowo krążeniowe.

W SzP dobry i bardzo dobry wynik przeciwbólowy po PW i PK uzyskuje się u 83–100% leczonych pacjentów, a poprawa funkcjonalna sięga 70%. W literaturze anglojęzycznej ukazało się dotychczas 28 prac dotyczących omawianej tematyki, z czego w 23 można znaleźć dane wystarczające do rzetelnej analizy wyników leczenia. We wszystkich tych opracowaniach stwierdzono istotne zmniejszenie się bólu, któ-

re utrzymuje się ponad rok od pierwszego zabiegu, przy czym nasilenie bólu zmniejsza się średnio o 4,4 punktu w 10-punktowej skali VAS.

Wyniki leczenia przeciwbólowego za pomocą PK i PW są podobne, natomiast po zastosowaniu kyfoplastyki istnieje możliwość zmniejszenia kąta kyfozy kręgosłupa, co jednak nie przekłada się na lepszy wynik funkcjonalny w porównaniu z wertebroplastyką. Podsumowując, wertebroplastyka i kyfoplastyka o efektywne, nieobciążające, powtarzalne i relatywnie bezpieczne metody leczenia nacieków i złamań trzonów kręgów u chorych na SzP. Znacząca redukcja bólu, poprawa sprawności i komfortu życia tych chorych pozwala na lepsze prowadzenie leczenia choroby zasadniczej i stosowanie zabiegów usprawniających.

LITERATURA

Anselmetti GC, Manca A, Montemurro F et al.: Percutaneous vertebroplasty in multiple myeloma: Prospective long-term follow-up in 106 consecutive patients. *Cardiovasc.Intervent.Radiol.* 2012; 35: 139–145.

Barragan-Campos HM, Vallee J-N, Lo D et al.: Percutaneous vertebroplasty for spinal metastases: *Complications. Radiology* 2006; 238: 354–362.

Cotten A, Dewatre F, Cortet B et al.: Percutaneous vertebroplasty for osteolytic metastases and myeloma: Effects of the percentage of lesion filling and the leakage of methylmetacrylate at clinical follow-up. *Radiology* 1996; 200: 525–530.

Hussein MA, Vrionis FD, Allison R et al.: The role of vertebral augmentation in multiple myeloma: International Myeloma Working Group Consensus Statement. *Leukemia* 2008: 1–6.

Khan OA, Binjiki W, Kallmes DF: Vertebral augmentation in patients with multiple myeloma: A pooled analysis of published case series. *AJNR* 2014; 35: 207–210.

Layton KF, Thielen KR, Cloft HJ, Kallmes DF: Acute vertebral compression fractures In patients with multiple myeloma: evaluation of vertebral body edema patterns on MR imaging and the implications for vertebroplasty. *AJNR* 2006; 27: 1732–1734.

Ramos L, de las Heras JA, Sanchez S et al.: Medium-term results of percutaneous vertebroplasty in multiple myeloma. *Eur J Haematol.* 2006; 77: 7–13.

Shimony JS, Gilula LA, Zeller AJ, Brown DB: Percutaneous: vertebroplasty for malignant compression fractures with epidural involvement. *Radiology* 2004; 232: 846–853.

17. LECZENIE PALIATYWNE I TERAPIA METRONOMICZNA

Chorzy z tlącą bądź asymptomatyczną postacią szpiczaka (~15%) mogą być obserwowani do czasu progresji choroby, która może nastąpić po miesiącach lub latach. Nierozpoczynanie leczenia pozwoli uniknąć przez pewien czas objawów toksycznych związanych z terapią. W ostatnich latach rozważa się dla tej grupy chorych opcje mniej toksycznego leczenia np. dwufosfoniany, klarytromycyna czy małe dawki talidomidu, ale nie można jeszcze polecać któregoś z tych leków jako standardu postępowania. Identyfikacja niekorzystnych czynników rokowniczych jest istotna dla czasu przeżycia chorych na szpiczaka.

Chorzy, którzy nie kwalifikują się do intensywniejszej chemioterapii z uwagi na leukopenię, małopłytkowość, hipoplazję szpiku czy ciężką niewydolność nerek mogą być leczeni pulsami sterydowymi, z dodatkiem cyklofosfamid lub małymi dawkami innych leków. W tabeli 9.2. przedstawiono zalecane redukcję dawek leków w zależności od wieku i kondycji pacjenta.

Formą leczenia paliatywnego/podtrzymującego jest terapia metronomiczna, w której małe dawki leków stosowane są w sposób ciągły bądź z bardzo krótkimi przerwami. Ta metoda podawania leków wywiera przede wszystkim efekt antyangiogeny, skutkujący zmniejszeniem masy nowotworu. Najwcześniej stosowanym lekiem jest cyklofosfamid w dawce 50 mg, zwykle kojarzony z prednizonem 15–20 mg, ale może też być stosowany z nowymi lekami w małej dawce jak lenalidomid 10 mg czy bortezomib 1 mg/m² raz w tygodniu, podskórnie. Czas do uzyskania odpo-

wiedzi to 2 miesiące. Tę formę leczenia można stosować u chorych niezakwalifikowanych do z leczenia intensywnego lub wykazujących oporność na leczenie. Odsetek odpowiedzi całkowitych po 2 miesiącach obserwuje się u 60% chorych.

LITERATURA

Maiti R: Metronomic chemotherapy. *J Pharmacol Pharmacother.* 2014; 5: 186–192.

Prommer EE: Palliative oncology: Thalidomide. *Am J Hosp Palliat Care.* 2010; 27: 198–204.

Suvannasankha A, Fausel C, Juliar BE et al.: Final report of toxicity and efficacy of a phase II study of oral cyclophosphamide, thalidomide and prednisone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma: A Hoosier Oncology Group Trial, HEM01-21. *Oncologist* 2007; 12: 99–106.

18. ZALECENIA TERAPEUTYCZNE DOTYCZĄCE INNYCH DYSKRAZJI PLAZMOCYTOWYCH

UKŁADOWA AMYLOIDOZA ŁAŃCUCHÓW LEKKICH (AMYLOIDOZA AL)

Cechą charakterystyczną grupy chorób określanych mianem amyloidozy jest odkładanie się białka w postaci włókienek amyloidowych przyjmujących strukturę białkową typu kartki β w przestrzeniach pozakomórkowych. Wyróżnia się ok. 30 różnych białek prekursorowych mogących zapoczątkować rozwój jednego z typów amyloidozy. Najczęstszym typem układowej amyloidozy jest amyloidaza AL, która stanowi 4/5 wszystkich przypadków amyloidoz. W tym typie amyloidozy prekursorami amyloidu są monoklonalne łańcuchy lekkie immunoglobulin produkowane przez patologiczny rozrost plazmocytowy w szpiku kostnym lub rzadziej pozaszpikowo. Układowa amyloidaza AL może również występować u chorych spełniających kryteria rozpoznania szpiczaka plazmocytozowego (dotyczy to około 10-15% przypadków szpiczaka), a także, znacznie rzadziej, dotyczyć pacjentów z rozpoznaniem makroglobulinemii Waldenströma.

Zlokalizowana (miejscowa) amyloidaza AL stanowi ok. 10% wszystkich przypadków amyloidozy i nie ulega ewolucji do układowej amyloidozy AL. W tym typie amyloidozy nie stwierdza się obecności białka

monoklonalnego (białka M) w surowicy i/lub moczu, a odkładanie amyloidu jest zazwyczaj ograniczone do jednego narządu lub układu. Najczęściej są to drogi oddechowe, układ moczowo-płciowy, przewód pokarmowy i skóra. W przypadku amyloidozy AL zlokalizowanej stosuje się leczenie miejscowe, przede wszystkim resekcję chirurgiczną zmiany, jeżeli jest ona możliwa.

EPIDEMIOLOGIA AMYLOIDOZY AL

Częstość występowania układowej amyloidozy AL jest określana na ok. 1 nowy przypadek/100 000 osób/rok i jest prawdopodobnie niedoszacowana. Przyjmując, że zachorowalność na amyloidozę AL w Polsce jest porównywalna z obserwowaną w innych krajach europejskich, w ciągu roku należy spodziewać się około 300 nowych zachorowań. Średnia wieku chorych w chwili rozpoznania wynosi 63 lata. Około 90% przypadków stanowi chorzy po 50. roku życia. Oczekiwana mediana OS chorych zależy od stadium klinicznego, czyli zaawansowania amyloidozy w momencie rozpoznania, i wynosi od około 6 miesięcy u pacjentów w stadium Mayo IIIb (zaawansowane zajęcie serca) do nawet ponad 10 lat u chorych w stadium I leczonych za pomocą auto-HSCT.

Tabela 18.1. Częstość zajęcia narządowego u chorych na AL

Zajęte narządy	Częstość (%)
Serce	74
niewydolność serca	47
Nerki	65
niewydolność nerek	45
zespół nerczycowy	42
Tkanki miękkie (powiększenie języka)	17
Układ nerwowy	
obwodowy	15
autonomiczny	14
Skaza naczyniowa	10
Przewód pokarmowy	8

OBJAWY KLINICZNE I BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKORZYSTYWANE PRZY ROZPOZNANIU I W OCENIE SKUTECZNOŚCI LECZENIA CHORYCH NA AMYLOIDOZĘ AL

Ze względu na złożoność i heterogenność objawów klinicznych, amyloidozę AL można określić jako „chorobę pogarszania się stanu ogólnego bez uchwytnej przyczyny”. W tabeli 18.1 zestawiono najczęściej zajęte narządy i układy w przebiegu amyloidozy AL. U 1/3 chorych stwierdzane jest zajęcie więcej niż 2 narządów.

Amyloidozę AL należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej, gdy stwierdza się:

- kardiomiopatię restrykcyjną potwierdzoną badaniem echokardiograficznym (ECHO) lub badaniem metodą rezonansu magnetycznego (MRI) serca,
- zespół nerczycowy (albuminurię) u chorych nieleczonych z powodu cukrzycy,
- powiększenie wątroby z prawidłowym obrazem jej miąższu w badaniach obrazowych lub zwiększoną aktywność fosfatazy zasadowej,
- neuropatię obwodową lub/i autonomiczną z obecnością białka M w surowicy,
- MGUS ze współistniejącym niewyjaśnionym uczuciem osłabienia, ubytkiem masy ciała, obecnością obrzęków obwodowych i parestezji.

Najczęściej (u ok. 80% chorych) amyloid odkłada się w mięśniu sercowym, co ostatecznie prowadzi do restrykcyjnej niewydolności serca. Należy przy tym pamiętać, że w przypadku takiej niewydolności, prawidłowa frakcja wyrzutowa serca utrzymuje się aż do późnych stadiów choroby pomimo obecności nasilonych objawów klinicznych. Zajęcie serca stwierdza się na podstawie badań obrazowych (ECHO, MRI serca), a także za pomocą badań biochemicznych, w tym oceny stężenia troponiny T lub I oraz N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (*N-terminal pro B-type natriuretic peptide*, NT-proBNP) lub peptydu natriuretycznego typu B (*pro B-type natriuretic peptide*, BNP). Następnym w kolejności najczęściej zajęтым narządem są nerki (ok. 70% chorych). Zajęcie nerek objawia się albuminurią oraz spadkiem filtracji kłębuszkowej i postępuje przez zespół nerczycowy (u 28% chorych) aż do niewydolności nerek. Kryterium diagnostycznym zajęcia tego narządu jest obecność nieselektywnego białkomoczu dobowego powyżej 0,5 g. Rzadziej stwierdza się zajęcie wątroby objawia się hepatomegalią (28% pacjentów) i podwyższonymi wartościami alkalicznej fosfatazy we krwi. Ponadto

względnie często występuje polineuropatia aksonalna i czuciowa oraz autonomiczna. Warto szczególnie zwrócić uwagę na objawowe zajęcie autonomicznego układu nerwowego, które manifestuje się poprzez niedociśnienie ortostatyczne.

POSTĘPOWANIE DIAGNOSTYCZNE

Podstawowym celem diagnostyki jest wykrycie depozytów amyloidu w tkankach na podstawie badania bioptycznego zajętego narządu lub błony śluzowej jamy ustnej czy odbytnicy, tkanki tłuszczowej i szpiku kostnego (preparat barwiony czerwienią Kongo, oglądany w świetle spolaryzowanym) oraz identyfikacja rodzaju białka prekursorowego amyloidu (tzw. typowanie amyloidu), a równocześnie potwierdzenie występowania monoklonalnego rozrostu plazmocytozy. Kolejnym istotnym krokiem w procesie diagnostycznym po postawieniu rozpoznania amyloidozy jest ocena rodzaju i ciężkości zajęcia narządowego.

W przypadku podejrzenia amyloidozy AL należy przeprowadzić panel standardowych badań w kierunku obecności białka M w surowicy i moczu, badania w kierunku obecności klonu plazmocytozy (badanie histopatologiczne i cytometryczne szpiku kostnego – odsetek klonalnych plazmocytozy jest zazwyczaj mniejszy od 10%) oraz badania w kierunku obecności depozytów amyloidu w tkankach (barwienie czerwienią Kongo aspiratu lub biopsji tkanki tłuszczowej i biopsji szpiku). Z uwagi na ograniczoną czułość elektroforezy i immunofiksacji białek surowicy i moczu, najważniejszym i niezbędnym badaniem białkowej komponenty monoklonalnej u chorych z podejrzeniem amyloidozy AL jest ocena stężenia wolnych łańcuchów lekkich (*free light chain*, FLC) w surowicy. Jednoczasowe wykonanie biopsji tkanki tłuszczowej i badania histopatologicznego szpiku kostnego z barwieniem czerwienią Kongo pozwala rozpoznać amyloidozę AL u 85% chorych.

W przypadku istotnego podejrzenia amyloidozy i ujemnego wyniku barwienia czerwienią Kongo tkanki tłuszczowej i szpiku należy rozważyć biopsję innej tkanki, przede wszystkim zajętego narządu, np. nerki.

Stwierdzenia depozytów amyloidu w dowolnej tkance pozwala na rozpoznanie amyloidozy, natomiast wykazanie immunoglobulinowego białka monoklonalnego (tzn. obecności białka M w surowicy i/lub moczu i/lub nieprawidłowego stosunku FLC κ/λ w surowicy) lub klonu plazmocytozy w szpiku, przemawia za rozpoznaniem amyloidozy AL. Należy jednak pamiętać o możliwości współistnienia MGUS i innego typu amyloidozy niż AL. Dlatego w wątpliwych przypadkach niezbędne jest dodatkowe typowanie amyloidu.

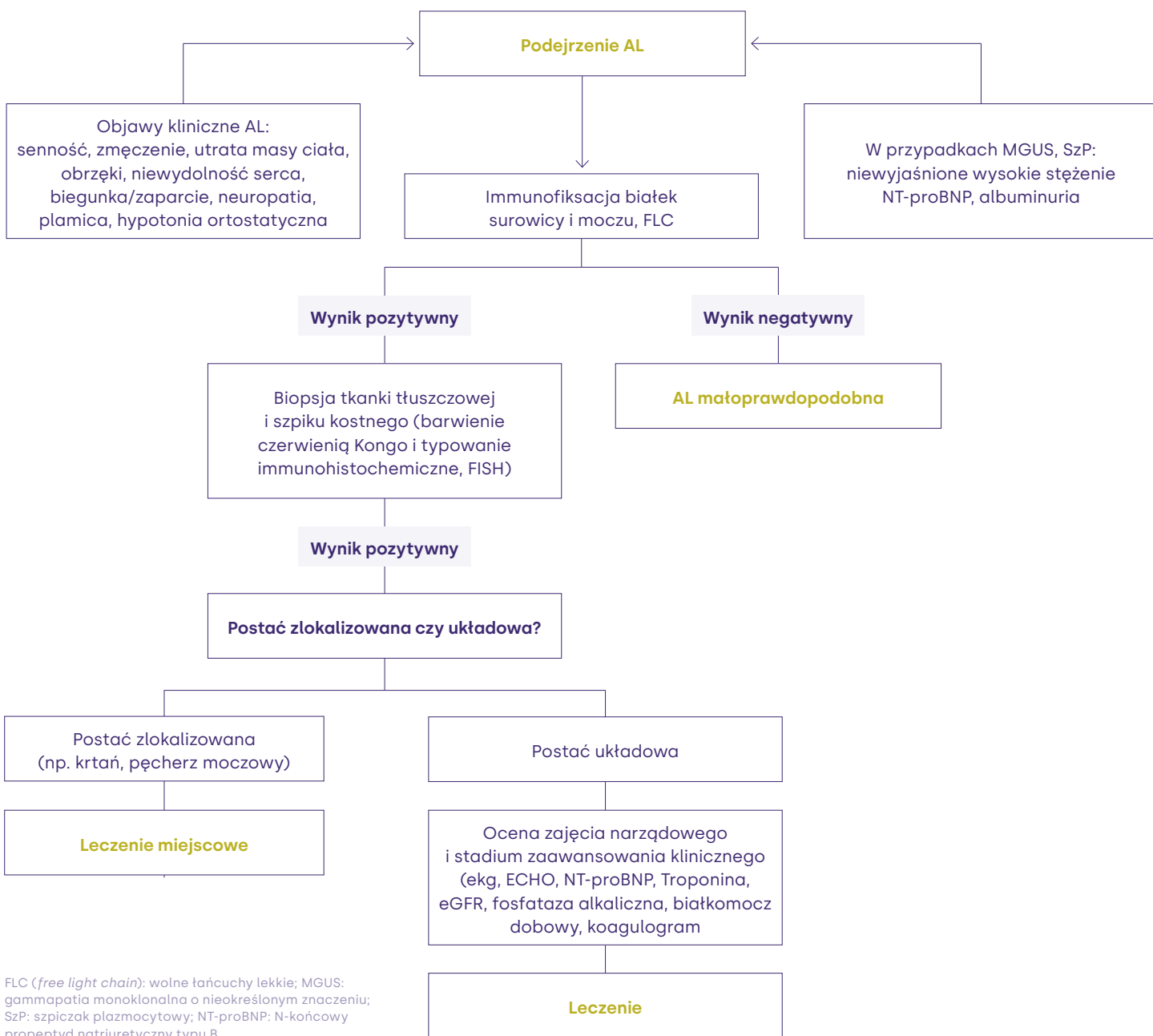
Najbardziej dostępną metodą typowania amyloidu jest badanie immunohistochemiczne z zastosowaniem panelu przeciwciał skierowanych przeciwko białkom o potencjale amyloidogennym. Minimalny panel immunohistochemiczny, pozwalający na identyfikację najczęściej występujących amyloidoz, powinien obejmować m.in. przeciwciała przeciwko łańcuchom lekkim lambda i kappa, transtyretynie (TTR) i surowiczemu

białku amyloidu A. Należy podkreślić, że rozpoznanie histopatologiczne typu amyloidozy jest często trudne z uwagi na niespecyficzne łączenie się przeciwciał z amyloidem. Z tego względu techniką referencyjną, choć dostępną tylko w nielicznych ośrodkach specjalizujących się w leczeniu amyloidozy, jest laserowa mikrodysekcja fragmentu biopsjatu i analiza składu białka amyloidowego za pomocą spektrometrii mas.

Tabela 18.2. Badania diagnostyczne zalecane do wykonania u chorych w czasie diagnostyki układowej amyloidozy łańcuchów lekkich

Diagnostyka tkankowa w kierunku amyloidu	• aspiracja lub biopsja chirurgiczna tkanki tłuszczowej • biopsja błony śluzowej dziąsła lub odbytnicy • biopsja zajętego narządu
Typowanie amyloidu	• Badanie immunohistochemiczne (mikroskopia immunoelektronowa – jeśli jest dostępna) • Spektrometria mas • Analiza DNA
Badania potwierdzające obecność klonalnego rozrostu plazmacytów	• Badanie elektroforezy i immunofiksacji białek surowicy i moczu • Badanie wolnych łańcuchów lekkich w surowicy • Badanie histopatologiczne i cytometryczne szpiku kostnego • FISH (opcjonalnie) • Badania obrazowe układu kostnego
Ocena zajęcia narządowego	Serce • stężenie NT-proBNP (lub BNP) • stężenie troponiny T lub I • badanie echokardiograficzne serca • badanie elektrokardiograficzne (dodatkowo badanie metodą Holtera) • badanie rezonansu magnetycznego (jeśli jest wskazane) Nerki • dobowy zbiórka moczu na białko • stężenie kreatyniny w surowicy, klirens kreatyniny Wątroba • badania oceniające funkcję wątroby (szczególnie stężenie fosfatazy alkalicznej) • badanie ultrasonograficzne wątroby Przewód pokarmowy • biopsja podczas badania endoskopowego Nerwy • badanie przewodnictwa nerwowego • badanie całego ciała oceniające obecność złogów amyloidu • 125I scyntygrafia SAP (jeśli jest dostępna) Płuca • badania obrazowe (tomografia komputerowa) i weryfikacja za pomocą biopsji Tkanki miękkie • w przypadku rzekomego przerostu mięśni, guzów skórnych lub powiększonych węzłów chłonnych – badania obrazowe i weryfikacja za pomocą biopsji • w przypadku powiększenia języka – obraz kliniczny jest wystarczający

Ryc. 18.1. Algorytm diagnostyczny u chorego z podejrzeniem pierwotnej, układowej amyloidozy łańcuchów lekkich



Alternatywną metodą, posiadającą również większą czułość i swoistość niż badanie immunohistochemiczne, jest immunomikroskopia elektronowa, w której odpowiednie przeciwciała sprzęgane są ze złotem koloidalnym. Jest to jednak również technika o bardzo ograniczonej dostępności. Dodatkowo, w diagnostyce amyloidoz dziedzicznych, np. dziedzicznej postaci amyloidozy transtyretynowej, wykorzystywane jest sekwencjonowanie DNA.

W tabeli 18.2 zestawiono badania diagnostyczne niezbędne do wykonania przy podejrzeniu AL, natomiast na rycinie 18.1 przedstawiono algorytm postępowania diagnostycznego u chorych z podejrzeniem AL.

Narządem, którego zajęcie ma największy wpływ na rokowanie i wybór sposobu leczenia jest mięsień sercowy. Podstawowym badaniem obrazowym w diagnostyce amyloidozy AL serca jest ECHO i badania biochemiczne: stężenie troponiny T lub I oraz

Tabela 18.3. Kryteria rozpoznania układowej amyloidozy łańcuchów lekkich i zespołu POEMS

Choroba	Kryteria
Układowa amyloidaza łańcuchów lekkich	Wszystkie cztery kryteria muszą być spełnione 1. Obecność nieprawidłowości wtórnych do odkładania amyloidu (jak zajęcie nerek, wątroby, serca, przewodu pokarmowego i obwodowego układu nerwowego) 2. Potwierdzenie obecności amyloidu barwieniem czerwieni Kongo w biopsji tkankowej (tkanka tłuszczowa, szpik kostny, lub w biopsji narządowej) 3. Potwierdzenie że amyloid wywodzi się z łańcuchów lekkich immunoglobuliny w badaniu spektrometrii masowej lub mikroskopii elektronowej 4. Potwierdzenie dyskrazji plazmocytów (białko monoklonalne w surowicy lub moczu, nieprawidłowy stosunek łańcuchów lekkich, obecność klonalnych plazmocytów w szpiku kostnym) Okolo 2–3% chorych na układową amyloidozę łańcuchów lekkich nie spełnia wymaganych kryteriów rozpoznania.
Zespół POEMS	Wszystkie cztery kryteria muszą być spełnione 1. Obecność białka monoklonalnego (surowica i/lub mocz), najczęściej łańcuch lekki typu λ 2. Polineuropatia 3. Obecność co najmniej jednego dużego kryterium: • zmiany osteosklerotyczne w układzie kostnym, • choroba Castlemana • wysokie stężenie VEGF 4. Obecność co najmniej jednego małego kryterium: • powiększenie narządów wewnętrznych (wątroba, śledziona, węzły chłonne) • płyn w opłucnej, wodobrzusze, obrzęki • zaburzenia wydzielania gruczołów dokrewnych (nadnercza, gruczoł tarczowy, przytarczycy, trzustka, gonady, z wykluczeniem cukrzycy lub niedoczynności tarczycy), • zmiany skórne (nadmierna pigmentacja, nadmierne owłosienie, sinica obwodowa, zaburzenie budowy paznokci) • obrzęk tarczy nerwu wzrokowego • nadpłytkowość, czerwienica Inne objawy: utrata masy ciała, nadmierne pocenie się, nadciśnienie płucne, choroby płuc, skazy naczyniowe, biegunka, niedobór witaminy B12.

NT-proBNP. Badaniami pomocniczymi są MRI, scyntygrafia serca i EKG (u części chorych z amyloidozą serca występuje charakterystyczny niski woltaż zespołów QRS). O zajęciu mięśnia sercowego w przebiegu amyloidozy AL decyduje pogrubienie przegrody międzykomorowej powyżej 12 mm w badaniu echokardiograficznym, o ile patologia ta nie ma innej przyczyny lub/i stężenie NT-proBNP powyżej 332 ng/l, jeżeli nie wykryto niewydolności nerek lub migotania przedsionków, co mogłoby niezależnie powodować

wzrost stężenia propeptydu. W przypadku wątpliwości (np. izolowanego zajęcia mięśnia sercowego), do bezpośredniego potwierdzenia obecności amyloidu w sercu wymagane jest badanie biopsyjne. Obecnie obowiązująca klasyfikacja zaawansowania klinicznego amyloidozy AL jest w głównej mierze oparta na parametrach oceniających zajęcie serca.

Należy podkreślić, że w wielu przypadkach podejrzenia amyloidozy AL niezbędne jest różnicowanie z in-

Tabela 18.4. Klasyfikacje stadiów zaawansowania amyloidozy AL

Klasyfikacje	Markery oraz punkty odcięcia	Stadium zaawansowania	Rokowanie*
Mayo Clinic	NT-proBNP >332 ng/L cTnT >0,035 ng/mL (lub cTnI >0,01 ng/mL)	I. żaden z markerów powyżej normy	I. mediana przeżycia nie osiągnięta, 60% przeżywa 10 lat
		II. jeden marker powyżej normy	II. mediana przeżycia 49 miesięcy
		IIIa. oba markery powyżej normy i NT-proBNP <8500 ng/L	IIIa. mediana przeżycia 14 miesięcy
		IIIb. oba markery powyżej normy i NT-proBNP ≥8500 ng/L	IIIb. mediana przeżycia 5 miesięcy
Zrewidowana Mayo Clinic	NT-proBNP >1800 ng/L cTnT >0,025 ng/mL dFLC >180 mg/L	I. 0 markerów powyżej normy	I. mediana przeżycia nie osiągnięta, 55% przeżywa 10 lat
		II. 1 marker powyżej normy	II. mediana przeżycia 57 miesięcy
		III. 2 markery powyżej normy	III. mediana przeżycia 18 miesięcy
		IV. 3 markery powyżej normy	IV. mediana przeżycia 6 miesięcy

cTn (*cardiac troponin*) – troponina sercowa; dFLC (*difference between involved and uninvolved light chain*) – różnica między zajęтым i niezajętym wolnym łańcuchem lekkim; NT-proBNP (*N-terminal pro natriuretic peptide type B*) – N-terminalny pronatriuretyczny peptyd typu B;

nymi typami amyloidozy poprzez typowanie amyloidu. Jest to szczególnie istotne w sytuacjach izolowanego zajęcia narządów takich jak serce czy nerki. W różnicowaniu należy brać pod uwagę szczególnie amyloidozę transtyretynową typu dzikiego (ATTRwt) powodującą przede wszystkim izolowane zajęcie serca u starszych mężczyzn, dziedziczną amyloidozę transtyretynową (ATTRv) dotyczącą różnych narządów oraz amyloidozę wtórną (AA), powodującą względnie często izolowane zajęcie nerek. Nie należy zapominać, że oprócz tych względnie częstszych postaci, występować mogą również bardzo rzadkie typy amyloidoz, które są możliwe do identyfikacji prawie wyłącznie za pomocą typowania z zastosowaniem spektrometrii mas.

KRYTERIA ROZPOZNANIA AMYLOIDOZY AL

W tabeli 18.3 zestawiono kryteria rozpoznania AL.

OCENA ZAAWANSOWANIA KLINICZNEGO I ROKOWANIA AMYLOIDOZY AL

Stopnie zaawansowania klinicznego według powszechnie stosowanej w wielu ośrodkach referencyjnych w Europie i USA klasyfikacji Mayo Clinic (Mayo Prognostic System) oraz jej nowszej, tzw. zrewidowanej wersji, zestawiono w tabeli 18.4.

LECZENIE

Najważniejszym celem współczesnego leczenia amyloidozy AL jest uzyskanie poprawy (odpowiedzi) narządowej, co jest możliwe poprzez redukcję złogów amyloidowych w zajętych organach. Wobec braku

skutecznych metod leczenia skierowanych bezpośrednio na złogi amyloidu w narządach, jedyną dostępną drogą do tego celu jest działanie pośrednie na produkujący prekursor amyloidu monoklonalny rozrost plazmacytów. W leczeniu amyloidozy AL wykorzystuje się obecnie różne schematy chemioterapii i immunoterapii oparte na lekach stosowanych w szpiczaku plazmacytowym. Należy podkreślić, że wczesne rozpoznanie choroby i rozpoczęcie leczenia jest kluczowe dla opóźnienia powstania uszkodzeń narządowych i poprawy czasu przeżycia chorych. Leki działające bezpośrednio na amyloid pozostają w fazie badań klinicznych.

Z uwagi na rzadkość występowania choroby, jej heterogenność oraz wysokie ryzyko powikłań, leczenie amyloidozy AL powinno być prowadzone w miarę możliwości w ośrodku referencyjnym. Ponadto, intensywność terapii amyloidozy AL powinna być uzależniona od kwalifikacji pacjenta do odpowiedniej grupy ryzyka (omówione poniżej). Skuteczność leczenia należy monitorować według opracowanych kryteriów odpowiedzi hematologicznej i odpowiedzi narządowych – kardiologicznej oraz nefrologicznej (tab. 18.5.).

GRUPA NISKIEGO RYZYKA

Stanowi ją jedynie około 15% chorych na amyloidozę AL, u których ze względu na młodszy wiek, dobry stan ogólny i niskie zaawansowanie choroby, procedura auto-HSCT jest uważana za bezpieczne i skuteczne postępowanie z wyboru. Z uwagi na fakt, że

w dawniejszych badaniach klinicznych procedura auto-HSCT u chorych na amyloidozę AL była obarczona bardzo wysokim ryzykiem ciężkich powikłań (nawet do 40% zgonów zależnych od leczenia (*treatment-related mortality*, TRM), opracowano szereg ścisłych przeciwwskazań dyskwalifikujących z tej procedury. Takie postępowanie znacznie ograniczyło liczbę potencjalnych kandydatów do auto-HSCT, ale umożliwiło redukcję TRM do poniżej 5%. Z tego względu do grupy niskiego ryzyka zalicza się obecnie chorych w młodszej wieku (zwykle poniżej 65. roku życia), którzy spełniają wszystkie wymienione w tabeli 18.6. kryteria kwalifikacji do auto-HSCT.

W ramach procedury auto-HSCT stosuje się standardowe kondycjonowanie MEL200, podobnie jak w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego. Według części międzynarodowych zaleceń, auto-HSCT może zostać wykonane bez wcześniejszej terapii indukującej

remisję u pacjentów z wyjściowym odsetkiem klonalnych plazmocytozów w szpiku kostnym poniżej 10%. Jednak według większości innych wytycznych zaleca się obecnie przeprowadzenie leczenia indukującego remisję u wszystkich chorych kwalifikowanych do auto-HSCT. Warto zauważyć, że taka wstępna faza leczenia jest korzystna także pod kątem możliwości oceny tolerancji chemioterapii przed zastosowaniem terapii wysokodawkowanej. Leczenie indukujące przed auto-HSCT polega na podaniu 2-4 cykli immunochemioterapii zawierającej bortezomib oraz optymalnie również daratumumab (schemat D-VCd/D-CyBorD – daratumumab, cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon lub w przypadku niedostępności daratumumabu schemat CyBorD). Stosując leczenie z bortezomibem warto wziąć pod uwagę, że według części zaleceń preferowanym sposobem stosowania bortezomibu jest dawkowanie jeden raz w tygodniu. Należy podkreślić, że bortezomibu nie powinno się

Tabela 18.5. Kryteria odpowiedzi hematologicznej oraz narządowej (sercowej oraz nerkowej) stosowane w terapii amyloidozy AL

Odpowiedź hematologiczna	Definicja
całkowita odpowiedź (CR)	ujemny wynik immunofiksacji surowicy krwi i moczu oraz normalizacja stosunku FLC
bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR)	dFLC <40 mg/L
częściowa odpowiedź (PR)	zmniejszenie dFLC >50% w porównaniu do wartości wyjściowych
odpowiedź u chorych z niską wyjściową różnicą stężeń wolnych łańcuchów lekkich (<i>low-dFLC response</i>)*	dFLC <10 mg/L
Odpowiedź sercowa	Definicja
wyjściowe ≥NT-proBNP 650 ng/L	zmniejszenie NT-proBNP >30% i 300 ng/L
wyjściowa klasa NYHA III lub IV	co najmniej redukcja o dwie klasy NYHA
Odpowiedź nerkowa	Definicja
wyjściowy białkomocz ≥0,5 g/24 godz.	przynajmniej 30% zmniejszenie białkomoczu lub <0,5 g/24 godz. w przypadku braku progresji nerkowej definiowanej jako spadek eGFR większy niż 25% wartości wyjściowej
Odpowiedź wątrobowa	Definicja
Wyjściowo podwyższone stężenie ALT	50% obniżenie nieprawidłowego stężenia ALT
Wyjściowo hepatomegalia w badaniach obrazowych	Zmniejszenie śledziony w badaniu obrazowym o ≥2 cm

* stosowane w przypadku pacjentów z wyjściowymi wartościami dFLC >20 mg/L oraz <50 mg/L

CR (*complete response*) – całkowita odpowiedź; dFLC (*difference between involved and uninvolved light chain*) – różnica między zajęтым i niezajętym wolnym łańcuchem lekkim; eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej; FLC (*free light chain*) – wolny łańcuch lekki; NT-proBNP (*N-terminal pro natriuretic peptide type B*) – N-terminalny pronatriuretyczny peptyd typu B; NYHA – *New York Heart Association*; PR (*partial response*) – częściowa odpowiedź; VGPR (*very good partial response*) – bardzo dobra częściowa odpowiedź.

stosować u pacjentów z istotną klinicznie polineuropatią w przebiegu amyloidozy AL.

U chorych, którzy osiągną CR podczas leczenia indukującego należy rozważyć odroczenie auto-HSCT do czasu nawrotu choroby. Ponadto, w przypadku nieuzyskania CR po auto-HSCT, można rozważyć leczenie konsolidującego z zastosowaniem bortezomibu (m.in. BDex, bortezomib, deksametazon) rozpoczynane po 100 dniach od auto-HSCT. Zastosowanie auto-HSCT pozwala na osiągnięcie odpowiedzi hematologicznej u 71% pacjentów, przy czym odpowiedzi CR stanowi 35-37%, a mediana czasu OS u chorych, którzy osiągnęli CR sięga 7,6-13,4 lat.

PACJENCI POŚREDNIEGO RYZYKA

Stanowi ją około 70% chorych z nowo rozpoznaną amyloidozą AL, a więc jest to zdecydowanie największa grupa chorych. Chorzy ci nie kwalifikują się do auto-HSCT, ale z uwagi na akceptowalne ryzyko powikłań powinno się u nich prowadzić immunochemioterapię lub chemioterapię za pomocą standardowych schematów w pełnych dawkach (tab. 18.7.). Podstawę leczenia w tej grupie stanowiły do niedawna schematy chemioterapii z bortezomibem, jednak ostatnie wyniki badań wskazują na znaczną poprawę efektywności w przypadku skojarzenia takiego leczenia z przeciwciałem monoklonalnym anti-CD38, daratumumabem (tab. 18.7.). W związku z niezwykle korzystnymi wynikami badania klinicznego III fazy ANDROMEDA, leczeniem pierwszego wyboru w tej grupie pacjentów jest obecnie schemat D-VCd/D-CyBorD. Jest on standardowo stosowany przez 6 cykli, po których stosuje się leczenie podtrzymujące daratumumabem w monoterapii do 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. W badaniu ANDROMEDA, do którego włączono 388 chorych na amyloidozę AL, wykazano, że odsetek hematologicznych CR był istotnie wyższy w grupie otrzymującej schemat D-VCd niż w grupie kontrolnej leczonej chemioterapią VCD (53,3% vs. 18,1%, $p < 0,001$). Co ważniejsze, po 6 miesiącach terapii obserwowano podwojenie odpowiedzi sercowych i nerkowych w grupie otrzymującej daratumumab (odpowiednio 41,5% vs. 22,2% i 53% vs. 23,9%).

W przypadku braku dostępności daratumumabu, leczeniem z wyboru jest schemat VCd (CyBorD), umożliwiający późniejszą mobilizację komórek macierzystych, a także dobrze tolerowany i skuteczny u pacjentów z zajęciem nerek. W największej dotychczas opublikowanej grupie 230 chorych leczonych za pomocą tego schematu, podanie CyBorD skutkowało uzyskaniem odpowiedzi hematologicznej

u 60% z nich (w tym 20% CR). Alternatywą dla CyBorD, zalecaną szczególnie u pacjentów z translokacją (11;14), jest połączenie bortezomibu z melfalanem oraz deksametazonem (BMDex), które w randomizowanym badaniu fazy III (NCT01277016) charakteryzowało się wyższym odsetkiem odpowiedzi hematologicznych w porównaniu do MDex (81% vs. 57%) (tab. 18.7.). Biorąc pod uwagę, że w grupie chorych pośredniego ryzyka znajdują się również chorzy potencjalnie kwalifikujący się do opóźnionej procedury auto-HSCT, w przypadku uzyskania wstępnej odpowiedzi hematologicznej i narządowej nie zaleca się przekroczenia kumulatywnej dawki melfalanu wynoszącej 150 mg z uwagi na potencjalne trudności z mobilizacją komórek macierzystych. Natomiast u chorych z zaawansowaną polineuropatią stanowiącą przeciwwskazanie do podania bortezomibu, należy rozważyć schemat MDex.

GRUPA WYSOKIEGO RYZYKA

Grupę tę stanowi około 15% pacjentów z rozpoznaniem amyloidozy AL, którzy charakteryzują się zaawansowanym zajęciem serca (stadium IIIb) lub/i niewydolnością serca w stadium NYHA III-IV, co powoduje wysoką częstość ciężkich powikłań terapii i wczesnych zgonów. Leczenie powinno być oparte o schematy chemioterapii o zredukowanej intensywności, z ewentualną modyfikacją dawek leków zależnie od tolerancji (tab. 18.7.). Dodatkowo, u tych pacjentów bardzo istotną rolę odgrywa odpowiednie leczenie wspomagające, szczególnie kardiologiczne. W miarę możliwości należy w pierwszym rzędzie rozważyć zredukowane schematy zawierające bortezomib (VCd/CyBorD) z uwagi na możliwość uzyskania szybkiego efektu terapeutycznego, a u chorych niekwalifikujących się do takiej terapii schematy dwulekowe, np. bortezomib z deksametazonem lub postępowanie paliatywne. Wydaje się, że pacjenci z tej grupy byłiby dobrymi kandydatami do zastosowania daratumumabu w monoterapii, jednak należy wziąć pod uwagę, że obecne wskazanie rejestracyjne dla daratumumabu w amyloidozie AL obejmuje tylko skojarzenie z CyBorD. Ogólnie chorzy z tej grupy charakteryzują się nadal bardzo złym przebiegiem choroby (mediana OS 3-7 miesięcy), jednak u pacjentów, którzy osiągną szybką odpowiedź hematologiczną, rokowanie jest lepsze.

LECZENIE NAWROTOWEJ AMYLOIDOZY AL

Jeżeli po leczeniu pierwszej linii uzyskano długotrwałą odpowiedź (np. trającą kilka lat), można rozważyć powtórzenie stosowanego wcześniej schematu chemioterapii. Natomiast w pozostałych sytuacjach (oporność, krótka remisja), należy zastosować inny

Tabela 18.6. Kryteria kwalifikujące do auto-HSCT w amyloidozie AL**Kryteria kwalifikujące do auto-HSCT w amyloidozie AL**

1. wiek chorego <65–70 lat
2. stan sprawności 0–2 wg WHO
3. skurczowe ciśnienie tętnicze >90 mmHg
4. wydolność serca: NYHA I/II
5. frakcja wyrzutowa serca >45%,
6. stężenie troponiny T <0,06 ng/ml
7. stężenie NT-proBNP <5000 ng/L
8. klirens kreatyniny >30 ml/min (z wyłączeniem chorych leczonych nerkozastępczo)
9. pojemność dyfuzyjna dwutlenku węgla >50%
10. zajęcie narządowe: <3

zestaw leków. Warto zauważyć, że częściowa remisja hematologiczna (PR) nie jest już uważana za akceptowalny poziom odpowiedzi po terapii pierwszej linii i w takim przypadku należy kontynuować chemioterapię innym schematem.

W związku z wysoką skutecznością daratumumabu w amyloidozie AL jest to lek pierwszego wyboru również u pacjenta z nawrotem choroby, pod warunkiem, że chory nie był wcześniej długotrwałe leczony tym lekiem, w tym w szczególności nie wytworzył oporności. Daratumumab pozwala na osiągnięcie odpowiedzi hematologicznej u 76% chorych, w tym 36% CR, przy bardzo dobrej tolerancji leczenia. Należy jednak pamiętać, że formalnie lek został dotychczas zarejestrowany do terapii pierwszego rzutu. W przypadku oporności na daratumumab lub sytuacji, w której ten lek nie jest dostępny, należy rozważyć leki immunomodulujące (IMiDs) tj. lenalidomid oraz pomalidomid, w skojarzeniu ze steroidami. Procedura auto-HSCT również może być rozważona jako metoda leczenia nawrotu, jeżeli nie stwierdza się przeciwwskazań do takiego postępowania. W przypadku zastosowania IMiDs stosunkowo rzadko obserwuje się CR, jednak leki te umożliwiają uzyskanie długotrwałych remisji u znacznej części chorych. U niektórych pacjentów z zajęciem nerek, szczególnie w starszym wieku, lenalidomid może prowadzić do pogorszenia ich funkcji i wzrostu białkomoczu. Pomalidomid charakteryzuje się szybkim działaniem i stanowi kolejną opcję terapeutyczną w przypadku oporności na leki alkilujące, inhibitory proteasomu oraz lenalidomid. Do innych opcji terapeutycznych stosowanych w kolejnych nawrotach amyloidozy AL należą inhibitory proteasomu drugiej generacji, m.in. karfilzomib,

iksazomib, a także wenetoklaks [głównie u chorych z t(11;14)] oraz bendamustyna. Brakuje danych na dokonanie racjonalnego wyboru pomiędzy tymi metodami, zatem należy się przede wszystkim kierować ryzykiem określonych powikłań u konkretnego pacjenta. Trwają również badania z innymi immunoterapeutykami stosowanymi w terapii szpiczaka plazmocytoowego, np. izatuksymabem, czy belantamabem, a także limfocytami T z chimerycznym receptorem antygenowym CAR-T.

TERAPIE DZIAŁAJĄCE BEZPOŚREDNIO NA PROCES AMYLOIDOGENEZY I ZŁOGI AMYLOIDU

Dotychczas nie zarejestrowano żadnej terapii działającej bezpośrednio na złogi amyloidu. Trwają jednak zaawansowane badania kliniczne nad lekami, których celem jest zaburzenie późnych etapów tworzenia depozytów amyloidu lub destrukcja już wytworzonych złogów, co powinno prowadzić do poprawy funkcji narządów i rokowania. Obecnie intensywnie badanych jest kilka leków z grupy przeciwciał monoklonalnych, przede wszystkim CAEL-101 i birtamimab (NEO-001). Do innych obiecujących cząsteczek zapobiegających tworzeniu lub powodujących resorpcję już utworzonych złogów amyloidu należała również doksycyklina, jednak dotychczasowe badania randomizowane nie potwierdziły jej skuteczności obserwowanej wcześniej w badaniach retrospektywnych.

PRZESZCZEPIANIE NARZĄDÓW

Przeszczepienie nieodwracalnie uszkodzonego narządu w przebiegu amyloidozy AL może być rozważane po uzyskaniu co najmniej VGPR. Przeszczepienie serca z powodu jego niewydolności w przebiegu amyloidozy AL wydłuża OS, ale jest możliwe do wykonania jedynie u młodych chorych. Roczne i 5-letnie

Tabela 18.7. Zalecane schematy leczenia pierwszej linii pacjentów z rozpoznaniem amyloidozy AL.

Lek	Dawka	Droga podania	Dni podania	Uwagi
Dara CyBorD				
Daratumumab	1800 mg	s.c.	raz w tygodniu w tygodniach 1-8, co dwa tygodnie w tygodniach 9-24 oraz od 25 tygodnia leczenia co 4 tygodnie	Dostępny w ramach programu lekowego B.145 Cykle 28-dniowe Maksymalny czas leczenia daratumumabem wynosi 24 cykle.
Bortezomib	1,3 mg/m²	s.c.	1, 8, 15, 22 przez pierwsze 6 cykli	
Cyclofosfamid	300 mg/m²	p.o./i.v.	1, 8, 15, 22	
Deksametazon	40 mg	i.v. lub p.o.	przez pierwsze 6 cykli	
Intensywny CyBorD				
Bortezomib	1,3 mg/m²	s.c.	1, 4, 8, 11	Cykle 21-dniowe # 250 mg/m² w przypadku eGFR <30 ml/min
Cyclofosfamid#	350–500 mg/m²	p.o.	1, 8, 15	
Deksametazon	20 mg	i.v. lub p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	
Pośrednio intensywny CyBorD				
Bortezomib	1,3 mg/m²	s.c.	1, 8, 15, 22	Cykle 35-dniowe # 250 mg/m² w przypadku eGFR <30 ml/min
Cyclofosfamid#	350–500 mg/m²	p.o.	1, 8, 15, 22	
Deksametazon	20 mg	i.v. lub p.o.	1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23	
Niskodawkowany CyBorD				
Bortezomib	1,0 mg/m²	s.c.	1, 8, 15, 22	Cykle 35-dniowe # 250 mg/m² w przypadku eGFR <30 ml/min * w cyklu 1 deksametazon w d. 1 oraz 8, zwiększyć w przypadku dobrej tolerancji do dawek należnych w kolejnych cyklach
Cyclofosfamid#	350–500 mg/m²	p.o.	1, 8, 15, 22	
Deksametazon*	20 mg	i.v. lub p.o.	1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23	
MDex				
Melfalan	0,22 mg/ kg m.c.	p.o.	1–4	Cykle 28-dniowe
Deksametazon	40 mg	i.v. lub p.o.	1–4	
BMDex				
Bortezomib	1,3 mg/m²	s.c.	1, 4, 8, 11 (cykle 1–2) 1, 8, 15, 22 (cykle 3–8)	Cykle 1–2 - 28-dniowe Cykle 3–8 - 35-dniowe
Melfalan	0,22 mg/ kg m.c.	p.o.	1–4	
Deksametazon	40 mg	i.v. lub p.o.	1–4	

eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej

OS chorych po przeszczepieniu serca z powodu jego niewydolności w następstwie AL, u których nie stosowano chemioterapii, wyniosło odpowiednio 50% i 20%, a chorych, u których zastosowano chemioterapię, odpowiednio: 71% i 36%. Przeszczepienie nerki u chorych na amyloidozę AL jest leczeniem wydłużającym OS i poprawiającym jego jakość. Pięcioletnie OS chorych, u których zastosowano przeszczepienie nerki po uzyskaniu HR, po chemioterapii lub po auto-HSCT, stwierdzono u 67% chorych. Wyniki leczenia przeszczepieniem wątroby w zaawansowanej amyloidozie AL są złe. Roczny i 5-letni OS wynosi odpowiednio 33% i 22%.

LECZENIE WSPOMAGAJĄCE

Leczenie wspomagające w okresie chemioterapii oraz po jej zakończeniu jest kluczowe dla ograniczenia powikłań chemioterapii i optymalnej ochrony funkcji zajętych narządów, przede wszystkim serca i nerek. Szczególnie istotne jest odpowiednie leczenie restrykcyjnej niewydolności serca, w którym podstawą są leki moczopędne. Należy natomiast pamiętać, że leki z grup inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (*angiotensin converting enzyme*, ACE), blokerów kanałów wapniowych i beta blokerów, mogą znacznie pogarszać stan kliniczny chorego poprzez powodowanie głębokich hipotonii w mechanizmie nadwrażliwości wynikającym z utajonego zajęcia autonomicznego układu nerwowego. Z tego powodu leki z tych grup powinny być stosowane tylko w przypadku bezwzględnych wskazań, a leczenie rozpoczynane od możliwie najmniejszej dawki i ściśle monitorowane. Pacjenci z amyloidozą mają tendencję do rozwoju obrzęków obwodowych, dlatego zaleca się ograniczenie spożycia soli oraz stosowanie diuretyków i monitorowanie wagi ciała.

W leczeniu polineuropatii stosuje się gabapentynę oraz pregabalinę. W przypadku hipotensji do rozważenia pozostaje leczenie midodryną i stosowanie pończoch uciskowych, a omdlenia na tle zaburzeń rytmu serca wymagają rozważenia wszczepienia układu stymulującego serca. Przewlekłe biegunki mogą odpowiadać na leczenie oktreotydem. U chorych z amyloidozą AL stwierdza się również zaburzenia odżywiania. Wykazano, że odpowiednia opieka dietetyka przekłada się na poprawę jakości życia oraz stanowi dodatkowo korzystny czynnik rokowniczy.

ZESPÓŁ POEMS

W 1956 roku Crow po raz pierwszy opisał zespół objawów, który od 1980 roku jest określany akronimem opartym na skojarzeniu występujących obja-

wów tj. polineuropatii (P), powiększenia narządów wewnętrznych (organomegalia – O), zaburzeń endokrynnych (E), obecności białka monoklonalnego (M) i zmian skórnych (S).

PATOGENEZA ZESPOŁU POEMS

Patogeneza tej choroby nie jest do końca poznana. Punktem wyjściowym jest mutacja komórki plazmatycznej wytwarzającej FLC (najczęściej λ) powodująca jej klonalny rozrost. Zasadnicze znaczenie w rozwoju obrazu klinicznego zespołu POEMS mają duże stężenia cytokin proangiogennych i prozapalnych, przede wszystkim IL-1 β , TNF- α , IL-6 i stężenie VEGF. Cytokiną mającą największy wpływ na rozwój zespołu POEMS uważany jest VEGF, który reagując z komórkami śródbłonna naczyń powoduje szybki, odwracalny wzrost przesączania naczyńniowego, co ma zasadnicze znaczenie w angio- i osteogenezie. Stężenie VEGF koreluje z zaawansowaniem choroby, natomiast nie zależy od stężenia białka M.

EPIDEMIOLOGIA ZESPOŁU POEMS

Zespół POEMS występuje bardzo rzadko. Zachorowalność w Japonii określana jest na 3 przypadki/1 mln osób/rok, przy czym szacuje się, że w krajach Europy Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej jest ona mniejsza. Szczyt zachorowań na zespół POEMS przypada na piątą i szóstą dekadę życia. Zespół POEMS jest chorobą przewlekłą i niektórzy chorzy przeżywają dłużej niż 10 lat.

KRYTERIA ROZPOZNANIA ZESPOŁU POEMS

Rozpoznanie stawia się na podstawie stwierdzanych objawów klinicznych i wyników badań laboratoryjnych. Kryteria rozpoznania zespołu POEMS zestawiono w tabeli 18.3.

OBJAWY KLINICZNE I LABORATORYJNE ZESPOŁU POEMS

Charakterystyczne objawy zespołu POEMS muszą występować w związku czasowym. Dominującym objawem klinicznym jest polineuropatia obwodowa stwierdzana u 100% chorych. Najważniejszym objawem różnicującym POEMS od innych dyskrazji plazmocytowych jest stwierdzenie pojedynczej lub licznych zmian osteosklerotycznych. W przypadku braku występowania zmian kostnych wątpliwym jest, żeby zespół POEMS był ostatecznym rozpoznaniem. U chorych na zespół POEMS mogą występować zmiany skórne, do których należą przede wszystkim nadmierne owłosienie i nadmierna pigmentacja skóry. U połowy chorych stwierdzane jest powiększenie wątroby, rzadziej śledziony czy węzłów chłonnych.

Ryc. 18.2. Algorytm leczenia chorych na zespół POEMS

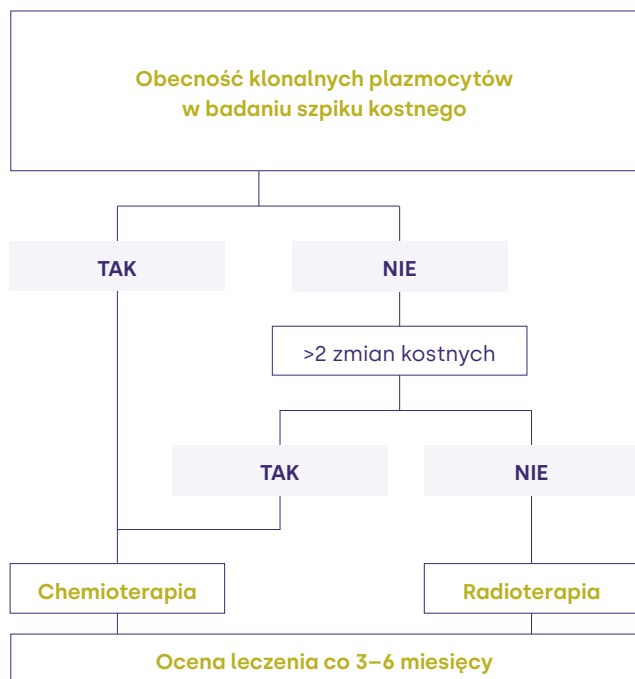


Tabela 18.8. Objawy kliniczne i nieprawidłowości badań biochemicznych najczęściej stwierdzane w grupie chorych na POEMS na podstawie badań retrospektywnych

Polineuropatia	Częstość (%)
Polineuropatia	100
Dyskrazje plazmocytów	100
Zmiany kostne	27–97
Nadmierna pigmentacja skóry	46–93
Zmiany skórne	68–89
Nieprawidłowości gonad	55–89
Obrzęki obwodowe	24–89
Zaburzenia wydzielania gruczołów dokrewnych	67–84
Powiększenie narządów wewnętrznych	45–85
Nadpłytkowość	54–88
Białko M w elektroforezie białek	24–54
Obrzęk nerwu wzrokowego	29–64

U około 84% chorych stwierdza się zaburzenia wydzielania gruczołów dokrewnych. Najczęściej stwierdzany jest hipogonadyzm, niedoczynność gruczołu tarczowego, zaburzenia metabolizmu glukozy i niewydolność nadnerczy. U części chorych może wystąpić zakrzepica żylna i tętnicza. U mężczyzn może dojść do powiększenia sutków i zaniku jąder. Często stwierdza się zaburzenia w badaniu morfologii krwi obwodowej. Najczęściej jest to nadpłytkowość i nadkrwistość. Zarówno stężenie białka M w surowicy jak i stężenie białka Bence'a-Jonesa w moczu są niższe niż stwierdzane u chorych na SzP. Niewydolność nerek, wysokie stężenie wapnia w surowicy, złamania patologiczne kości są rzadko obserwowane. W badaniu szpiku kostnego odsetek plazmocytów jest mniejszy niż 5%. Charakterystyczne dla zespołu POEMS są wysokie stężenia IL-1 β , TNF, IL-6 i VEGF w surowicy. Najczęściej stwierdzane objawy kliniczne i nieprawidłowe wyniki badań biochemicznych zestawiono w tabeli 18.8.

CZYNNIKI RYZYKA

Dotychczas nie określono biochemicznych ani cytogenetycznych czynników prognostycznych mających wpływ na OS. Mediana OS określana jest na ok. 14 lat,

ale różni się w podgrupach chorych. Pacjenci, którzy są kandydatami do radioterapii mają dłuższy OS w porównaniu do chorych leczonych innymi metodami. Niskie stężenie VEGF jest korzystnym czynnikiem prognostycznym określającym lepszą odpowiedź na leczenie, w tym wpływ na zmniejszenie zmian skórnych i objawów polineuropatii. Nadpłytkowość i duży naciek w szpiku kostnym związany jest ze zwiększonym ryzykiem incydentów naczyniowo-mózgowych.

LECZENIE PACJENTÓW CHORYCH NA ZESPÓŁ POEMS

Ze względu na bardzo rzadkie występowanie zespołu POEMS i w konsekwencji brak randomizowanych badań klinicznych porównujących skuteczność i tolerancję różnych metod leczenia, nie opracowano dotychczas standardu leczenia tej choroby. Praktykowane obecnie podejście terapeutyczne oparte jest na danych retrospektywnych i opinii ekspertów.

Zazwyczaj stosuje się odmienne metody leczenia w zależności od zaawansowania choroby, tj. w jej postaci zlokalizowanej i uogólnionej. Chorzy, u których występują pojedyncze zmiany kostne możliwe do objęcia jednym polem radioterapii, oraz u któ-

rych nie stwierdza się monoclonalnego nacieku plazmocytozy w szpiku kostnym (choroba ograniczona), są kandydatami do miejscowej radioterapii (40-50 Gy). U części pacjentów w tym stadium zastosowanie radioterapii może prowadzić do całkowitego wyleczenia. Natomiast u pacjentów z licznymi zmianami kostnymi i/lub klonalnym nacieczeniem szpiku (stadium zaawansowane) zalecanym leczeniem jest systemowa chemioterapia, w tym u części chorych – chemioterapia wysokimi dawkami melfalanu z auto-HSCT. W przypadku choroby uogólnionej z zaawansowanymi zmianami prowadzącymi do uszkodzenia struktur kostnych można rozważyć radioterapię jako dodatkową opcję leczenia.

W terapii zaawansowanego stadium zespołu POEMS stosowana jest chemioterapia z wykorzystaniem leków, których skuteczność i toksyczność scharakteryzowano dokładnie w częściej rozpoznawanych nowotworach plazmocytozy, jak szpiczak plazmo-

cytowy i amyloidoza AL. U pacjentów młodszych, bez innych przeciwwskazań do tego zabiegu, leczeniem pierwszego wyboru jest auto-HSCT, ponieważ odselek klonalnych plazmocytozy nie poddaje się zazwyczaj chemioterapii indukującej remisję. W przypadku wyższego nacieczenia szpiku (zwykle granicą jest 10%) procedura auto-HSCT może zostać poprzedzona podaniem chemioterapii indukującej, niezawierającej melfalanu, najczęściej schematu Len/dex (lenalidomid i deksametazon). U pacjentów niekwalifikujących się do auto-HSCT zaleca się przede wszystkim leczenie za pomocą schematu Len/dex lub Mel/D (melfalan i deksametazon), ponieważ istnieje stosunkowo dużo opublikowanych danych potwierdzających ich efektywność i dobrą tolerancję. Zastosowanie bortezomibu jest zwykle ograniczone do wąskiej grupy pacjentów z polineuropatią o niewielkim nasileniu, przy czym lek powinien być stosowany wyłącznie podskórnie i raz w tygodniu. Na [rycinie 18.2](#) przedstawiono ogólny algorytm leczenia chorych na zespół POEMS.

LITERATURA

Autore F, Innocenti I, Luigetti M et al.: Autologous peripheral blood stem cell transplantation and the role of lenalidomide in patients affected by POEMS syndrome. *Hematol Oncol* 2018; 36: 392-398.

Bomsztyk J, Khwaja J, Wechalekar AD: Recent guidelines for high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant for systemic AL amyloidosis: A practitioner's perspective. *Expert Rev Hematol* 2022; 15: 781-788.

Buxbaum J, Gallo G: Nonamyloidotic monoclonal immunoglobulin deposition disease. Light chain, heavy chain and light- and heavy chain deposition diseases. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999; 13: 1235-1248.

Dispenzieri A: How I treat POEMS syndrome. *Blood* 2012; 119: 5650-5638.

Dispenzieri A, Buadi F, Laumann K et al.: Activity of pomalidomide in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis. *Blood* 2012; 119: 5397-5404.

Gibbs SDJ, Gillmore JD, Sattianayagam PT et al.: CTD versus Mel-Dex as upfront treatment in AL amyloidosis: A matched case-control study. *Amyloid* 2010; 17.

Jaccard A, Moreau P, Leblond V et al.: Myélome Autogreffe (MAG) and Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) Intergroup. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 1083-1093.

Kastritis E, Palladini G, Minnema MC et al.: ANDROMEDA Trial Investigators. Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light chain amyloidosis. *N Engl J Med* 2021 385: 46-58.

Khoury J, Nakashima M, Wong S et al.: Update on the diagnosis and treatment of POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes) syndrome: A review. *JAMA Oncol* 2021; 7: 1383-1391.

Kumar S, Dispenzieri A, Katzmann JA et al.: Serum immunoglobulin free light chain measurement in AL amyloidosis: Prognostic value and correlations with clinical features. *Blood* 2010; 116: 5126-5129.

Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ et al.: Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol* 2012; 30: 989-995.

Landau H, Hassoun H, Rosezweig MA et al.: Bortezomib and dexamethasone consolidation following risk-adapted melphalan and stem cell transplantation for patients with newly diagnosed light chain amyloidosis. *Leukemia* 2013; 27: 823-828.

Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH et al.: Cyclophosphamide-bortezomib dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. *Blood* 2012; 119: 4391-4394.

Sanchorawala V, Boccadoro M et al.: Guidelines for high dose chemotherapy and stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group guidelines. *Amyloid* 2022; 29: 1-7.

Venner CP, Lane T, Foard D et al.: Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. *Blood* 2012; 119: 4387-4390.

Wechalekar AD, Cibeira MT, Gibbs SD et al.: Guidelines for non-transplant chemotherapy for treatment of systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group. *Amyloid* 2023; 30: 3-17.

19. MAKROGLOBULINEMIA WALDENSTRÖMA

DEFINICJA

Makroglobulinemię Waldenströma (*Waldenström macroglobulinemia*, WM), według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization*, WHO) z 2022 roku, definiuje się jako współwystępowanie chłoniaka limfoplazmocytozowego (*lymphoplasmacytic lymphoma*, LPL) zajmującego szpik kostny z gammopatią monoklonalną klasy IgM niezależnie od stężenia białka monoklonalnego.

Chłoniak limfoplazmocytozowy jest nowotworem złożonym z małych limfocytów B, plazmocytoidalnych limfocytów i komórek plazmatycznych. Zwykle zajmuje BM, a czasami węzły chłonne oraz śledzionę i jednocześnie nie spełnia kryteriów rozpoznania innego nowotworu z małych limfocytów B, mogącego również charakteryzować się plazmocytozowym zróżnicowaniem komórkowym. Klasyfikacja WHO z roku 2022 rozróżnia dwa podtypy LPL, tj. IgM LPL/makroglobulinemia Waldenströma, który obejmuje około 95% przypadków LPL oraz podtyp nie-IgM LPL, który stanowi około 5% przypadków. W podtypie nie-IgM LPL wyróżnia się przypadki z obecnością białka monoklonalnego klasy IgA, IgG, podtyp niewydzielający LPL oraz IgM LPL bez zajęcia szpiku kostnego.

Podobnie jak w przypadku monoklonalnych gammopatii, zarówno poprzednie, jak i obecna klasyfikacja WHO wyodrębniają jako oddzielną jednostkę monoklonalną gammopatię IgM o nieokreślonym znaczeniu (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*, MGUS IgM). Prawdopodobieństwo progresji do nowotworu limfoidalnego w przypadku MGUS IgM wynosi 1-2% rocznie.

EPIDEMIOLOGIA

Makroglobulinemia Waldenströma jest rzadkim nowotworem, którego roczna zapadalność w Stanach Zjednoczonych szacowana jest na 3 przypadki na 1 mln osób, przy czym wskaźnik ten jest znacznie wyższy u mężczyzn niż u kobiet i wynosi odpowiednio 3,4 oraz 1,7 przypadków na 1 mln osób. Zapadalność na WM wzrasta wraz z wiekiem, u osób poniżej 45. roku życia szacowana jest na 0,1 przypadków na 1 mln, a już powyżej 75. roku życia wzrasta do 36,3 przypadków na 1 mln na rok. W populacji europejskiej zapadalność na WM u mężczyzn szacuje się na 7,3 przypadków na

1 mln, a u kobiet — na 4,2 przypadków na 1 mln. Mediana wieku w momencie zachorowania na WM wynosi 71 lat.

ETIOPATOGENEZA

Nowotwór ten wywodzi się z klonalnej komórki B, która przeszła proces somatycznych hipermutacji w ośrodkach rozmnażania grudek chłonnych i prawdopodobnie miała kontakt z antygenem, ale której rozwój został zatrzymany przed ostatecznym różnicowaniem w kierunku komórki plazmatycznej. Analiza mutacji somatycznych w genach kodujących regiony zmienne łańcucha ciężkiego i lekkiego Ig wskazuje, że WM wywodzi się z komórki B pamięci immunologicznej, wykazującej ekspresję IgM+ i/lub IgM+ IgD+, która w procesie różnicowania nie jest zdolna do wejścia w tzw. etap zmiany klasy syntezowanych przeciwciał. U około 40%-50% chorych na WM wykazano obecność del 6q21-25. W regionie tym zidentyfikowano m.in. gen BLIMP-1 (*B lymphocyte-induced maturation protein 1*); PRDM1 oraz TNFAIP3 (*tumor necrosis factor α -induced protein 3*; A20). Gen PRDM1 koduje czynnik transkrypcyjny hamujący aktywność genów zaangażowanych w proliferację komórkową i różnicowanie limfocytów B w kierunku komórek plazmatycznych. Z kolei TNFAIP3 jest genem supresorowym, którego dezaktywacja prowadzi do konstytutywnej aktywacji jądrowego czynnika transkrypcyjnego κ B (*nuclear factor kappa B*, NF κ B) odgrywającego kluczową rolę w patogenezie WM. W ostatnich latach zidentyfikowano mutację pojedynczego nukleotydu w genie MYD88 (*myeloid differentiation primary response*) zlokalizowanym na chromosomie 3p22.2. Mutacja MYD88 L265P występuje u ponad 90% chorych na WM i może sprzyjać rozwojowi chłoniaka poprzez stymulację wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych, w które zaangażowana jest kinaza Brutona (*Bruton kinase inhibitor*, BTK) i konstytutywną aktywację NF κ B. Mutacji MYD88 L265P nie obserwowano u chorych na szpiczaka plazmocytozowego (*plasma cell myeloma*, PCM), stwierdzano ją natomiast u około 7% chorych na chłoniaka strefy brzeżnej (*marginal zone lymphoma*, MZL), 14-29% pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, podtypem ABC (ABC, *diffuse large B-cell lymphoma, activated B-cell*, DLBCL), u 9% chorych na chłoniaka typu MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) oraz u 3% pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (*chronic lymphocytic*

leukemia, CLL). U około 40% chorych na WM zidentyfikowano dodatkowe mutacje w genie CXCR4 dotyczące C-końcowego fragmentu receptora dla chemokiny CXCL12. Wykazano, że rodzaj mutacji w genach MYD88 i CXCR4 ma implikacje kliniczne i wpływa na krótszy czas do konieczności włączenia kolejnej linii leczenia oraz oporność na leczenie ibrutinibem.

ROZPOZNANIE I BADANIA DIAGNOSTYCZNE

Do rozpoznania WM niezbędne jest stwierdzenie obecności białka monoklonalnego klasy IgM w elektroforezie surowicy krwi i immunofiksacji, niezależnie od jego

stężenia oraz nacieku LPL w szpiku kostnym. Naciek może mieć charakter rozlany, śródmiąższowy lub guzkowy, zwykle międzybełeczkowy. Charakterystyczny jest również zwiększony odsetek komórek tłuszczowych zlokalizowanych zwykle wokół nacieków z limfocytów. Badanie szpiku kostnego musi być poparte badaniem immunofenotypowym metodą cytometrii przepływowej i/lub immunohistochemiczną. Typowy fenotyp obejmuje ekspresję sIgM, CD19, CD20, CD79a (na limfocytach), CD38 (na komórkach plazmatycznych); odczyny z CD5, CD10 i CD23 mogą występować w 10-20% przypadków i nie wykluczają rozpoznania MW.

Tabela 19.1. Badania diagnostyczne rekomendowane przy rozpoznaniu WM i badania dodatkowe zalecane w szczególnych sytuacjach klinicznych (na podstawie rekomendacji ESMO)

Badania rekomendowane przy rozpoznaniu WM	• elektroforeza surowicy krwi i immunofiksacja (obecność białka monoklonalnego IgM) • biopsja i trepanobiopsja szpiku: - badanie immunofenotypowe - badanie molekularne metodą ASO-PCR: potwierdzenie obecności mutacji genu MYD88 L265P w materiale ze szpiku kostnego, do rozważenia CXCR4 i TP53 • badanie czerwieni Kongo, jeśli istnieje podejrzenie amyloidozy • morfologia z rozmazem krwinek białych • aktywność enzymów wątrobowych, stężenie mocznika i kreatyniny • stężenie β2-mikroglobuliny i albumin (znaczenie prognostyczne) • badanie dna oka (przy podejrzeniu zespołu nadłepkości – HVS) • tomografia komputerowa klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy – jeśli są wskazania kliniczne i u wszystkich pacjentów kwalifikowanych do leczenia • stężenie IgA i IgG (obniżone stężenia predysponują do zwiększonej podatności na infekcje górnych dróg oddechowych) • badania wirusologiczne w kierunku WZW B, WZW C i HIV.
Badania dodatkowe zalecane w szczególnych sytuacjach klinicznych	• aktywność LDH, retikulocyty, obecność zimnych aglutynin, odczyn Coombsa (niedokrwistość autoimmunohemolityczna z ciepłymi lub zimnymi przeciwciałami) • badania w kierunku krioglobulinemii • oznaczanie lepkości surowicy (SV) – przy podejrzeniu zespołu nadłepkości • badanie neurologiczne w kierunku obecności obwodowych neuropatii (dotyczy ok. 20-25% chorych na MW) • elektromiografia (neuropatia demielinizacyjna), anty-MAG, anty-GM1 • badania w kierunku nabytego zespołu von Willebranda • badania w kierunku amyloidozy (biopsja tkanki tłuszczowej i trepanobiopsja szpiku z barwieniem czerwieni Kongo) • NTproBNP, aktywność troponin sercowych • oznaczanie ilości białka w 24-godzinnej zbiorce moczu • stężenie łańcuchów lekkich w surowicy (nie jest rekomendowane w rutynowej diagnostyce, jego rola wymaga dalszych badań) • badanie cytogenetyczne wykonywane techniką fluorescencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> (FISH): obecność del 6q21-25 (ok. 40% chorych), inne aberracje cytogenetyczne – trisomia 18 (15%), delecja 13q14 (13%), a u mniej niż 10% pacjentów: trisomia 4 lub 12, delecja 17p13 (gen TP53), delecja 11q22 (gen ATM)

W tabeli 19.1., na podstawie rekomendacji ESMO, przedstawiono wykaz badań diagnostycznych zalecanych przy rozpoznaniu WM oraz badań dodatkowych, wskazanych przy występowaniu określonych objawów klinicznych.

Pomocne przy rozpoznaniu WM, a szczególnie przy różnicowaniu z innymi chłoniakami, jest badanie cytogenetyczne wykonywane techniką fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (*fluorescence in situ hybridization*, FISH). U 40-50% chorych stwierdza się obecność del 6q21–25 (BLIMP-1). Ponadto obserwuje się występujące z różną częstością inne aberracje cytogenetyczne, takie jak trisomia chromosomu 18 (15%) czy delecja 13q14 (13%), a u mniej niż 10% pacjentów występują tri-

somia chromosomu 4 lub 12, delecja 17p13 (gen TP53), delecja 11q22 (gen ATM). Badanie cytogenetyczne nie jest rekomendowane jako rutynowe, z wyjątkiem przypadków różnicowania z PCM klasy IgM, w którym zwykle stwierdza się rearanżacje w genie kodującym łańcuch ciężki Ig (IgH) (translokacje 14q32), nieobecne w WM. Mutacja MYD88 L265P jest cennym badaniem w diagnostyce różnicowej, ponieważ występuje u ponad 90% chorych na WM, natomiast nie obserwuje się jej u chorych na PCM.

U chorych na WM nie wykazano korelacji pomiędzy stężeniem białka IgM a stopniem nacieczenia szpiku przez komórki chłoniaka. Przy oznaczaniu stężenia IgM należy pamiętać, że na jego wielkość może mieć

Tabela 19.2. Objawy kliniczne makroglobulinemii Waldenströma

Przyczyna	Objawy
Nacieczenie przez komórki chłoniaka	• cytopenie • objawy ogólne (gorączka, nocne poty, utrata wagi ciała) • powiększenie węzłów chłonnych • powiększenie śledziony, wątroby
Białko monoklonalne IgM	• zespół nadlepkkości • krioglobulinemia • choroba zimnych aglutynin • neuropatia • amyloidoza

Tabela 19.3. Klasyfikacja makroglobulinemii Waldenströma i chorób związanych z obecnością białka monoklonalnego IgM

Kryteria	MGUS IgM	Bezobjawowa WM	Objawowa WM	Zespoły chorobowe zależne od IgM
Białko monoklonalne IgM	<3 g/dl	≥3 g/dl	+	+
Nacieczenie szpiku	<10%	≥10%	≥10%	+/-*
Objawy związane z naciekami chłoniaka	-	-	+	-
Objawy związane z IgM	-	-	+/-	+

* klon limfocytów B wykrywany metodami cytometrii przepływowej lub PCR, przy braku morfologicznych cech nacieczenia szpiku przez komórki chłoniaka

MGUS IgM (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*) – gammapatia IgM o nieustalonym znaczeniu.

wpływ obecność w surowicy chorego zimnych aglutynin czy krieglobulin, dlatego też badania w tym kierunku powinno się wykonywać już przy rozpoznaniu. Białko Bence'a-Jonesa jest obecne w moczu chorych na WM, ale jego dobowe wydalanie zwykle nie przekracza 1 g, dlatego też nie zaleca się rutynowo elektroforezy moczu u większości pacjentów z WM. Oznaczanie stężenia łańcuchów lekkich w surowicy, które jest szeroko rozpowszechnione u chorych na PCM, nie jest rekomendowane w rutynowej diagnostyce WM. Leleu i wsp. wykazali wpływ stężenia łańcuchów lekkich w surowicy chorych na WM na czas wystąpienia progresji choroby i czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, ale ich prognostyczna rola wymaga dalszych badań.

OBJAWY KLINICZNE

Objawy kliniczne WM można podzielić na te, które wynikają z nacieczenia szpiku kostnego przez komórki chłoniaka oraz objawy związane z obecnością białka monoklonalnego klasy IgM (tab. 19.2.). U chorych na WM bardzo często stwierdza się cytopenię we krwi obwodowej, w szczególności niedokrwistość. Około 15-20% chorych może mieć powiększoną śledzionę i/lub wątrobę oraz limfadenopatię. Obecność białka monoklonalnego IgM może prowadzić do objawów zespołu nadlepkkości (*hyperviscosity syndrome*, HVS). Pacjenci ze stężeniem IgM >50 g/l są w grupie wysokiego ryzyka rozwinięcia się tego zespołu i powinni być dokładnie monitorowani, w szczególności pod względem występowania krwawień z jamy nosowo-gardłowej, zaburzeń widzenia, bólów i zawrotów głowy, ataksji, encefalopatii i zaburzeń świadomości. U takich chorych należy ponadto wykonać badanie dna oka (poszerzenie żył siatkówki, krwawienia, wysięki) oraz oznaczyć lepkość surowicy (*serum viscosity*, SV). Choć nie wykazano bezpośredniej i prostej korelacji pomiędzy SV a objawami klinicznymi, to zaobserwowano, że u chorych z SV poniżej 4 mPa · s (norma ≤1,5 mPa · s) zwykle nie występują objawy HVS.

U części chorych obecność białka monoklonalnego IgM może manifestować się jako neuropatia (dotyczy około 20-25% chorych), krieglobulinemia, choroba zimnych aglutynin czy amyloidoza.

W bardzo rzadkich przypadkach WM obserwuje się nacieki komórek chłoniakowych w płucach (rozlane lub guzkowe nacieki, płyn w jamie opłucnowej, kaszel, duszność, bóle w klatce piersiowej), jelitach (zespół złego wchłaniania, biegunki, krwawienia), czy w ośrodkowym układzie nerwowym pod postacią zespołu Bing-Neel. Zespół ten charakteryzuje

się bólami i zawrotami głowy, splątaniem, ataksją i podwójnym widzeniem, aż do wystąpienia śpiączki wtórnie. Jest on zwykle spowodowany długotrwałym zespołem nadlepkkości, w przebiegu którego dochodzi do wzrostu przepuszczalności ścian naczyń, co ułatwia powstawanie okołonaczyniowych nacieków z komórek limfoplazmocytowych.

KLASYFIKACJA MAKROGLOBULINEMII WALDENSTRÖMA I CHORÓB ZWIĄZANYCH Z OBECNOŚCIĄ MONOKLONALNEGO BIAŁKA IGM

Biorąc pod uwagę obecność lub brak określonych objawów klinicznych przy jednoczesnej obecności białka monoklonalnego IgM, wyróżnia się MGUS IgM, bezobjawową WM, objawową WM oraz tzw. choroby związane z obecnością białka IgM (*IgM-related disorders*) (tab. 19.3.). Gammapatie IgM o nieustalonym znaczeniu rozpoznaje się u bezobjawowych chorych, u których stwierdza się białko IgM poniżej 3 g/dl i nacieki LPL oceniony w trepanobiopsji szpiku poniżej 10%, prawidłowe stężenie hemoglobiny i liczbę płytek krwi. Bezobjawową WM definiuje się jako obecność co najmniej 10% nacieku LPL stwierdzanego w trepanobiopsji szpiku lub obecność białka monoklonalnego IgM w stężeniu co najmniej 3 g/dl, ale bez współistnienia objawów klinicznych i cech uszkodzenia narządów charakterystycznych dla WM. Niektórzy chorzy mogą mieć objawy kliniczne wynikające z obecności nieprawidłowego białka IgM i jego biologicznych właściwości, a nie stwierdza się u nich innych objawów związanych z nacieczeniem narządów przez komórki chłoniakowe. U takich osób rozpoznaje się tzw. choroby związane z obecnością monoklonalnego białka IgM, które najczęściej manifestują się jako obwodowe neuropatie, krieglobulinemia, choroba zimnych aglutynin (*cold haemagglutinin disease*, CHAD) lub pierwotna amyloidoza. Białko IgM występuje u tych chorych zwykle w niskim stężeniu i jest produkowane przez małe klon limfocytów B, niekiedy niewykrywalny w badaniu morfologicznym szpiku.

MIĘDZYNARODOWY INDEKS PROGNOSTYCZNY DLA MAKROGLOBULINEMII WALDENSTRÖMA

Pierwszym indeksem prognostycznym dla WM był Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (*International Prognostic Staging System for Waldenström's Makroglobulinemia*, IPSSWM), który obejmował 5 niekorzystnych czynników ryzyka, takich jak wiek powyżej 65 lat, stężenie hemoglobiny ≤11,5 g/dl, liczba płytek ≤100 g/l, stężenie β2-mikroglobuliny w surowicy powyżej 3 mg/l oraz stężenie białka monoklonalnego IgM >7 g/dl (tab. 19.4A). W 2019 roku zaproponowano zaktualizowany międzynarodowy indeks prognostyczny dla WM (*Revised International Prognostic*

stic Staging System for Waldenström's Makroglobulinemia, R-IPSSWM), który lepiej niż IPSSWM pozwala na prognozowanie przeżycia pacjentów leczonych immunochemioterapią (tab. 19.4B). Czynniki ryzyka według R-IPSSWM obejmują wiek 66-75 lat (1 punkt), a powyżej 75 lat (2 punkty), stężenie <32 mikroglobuliny >4 mg/l (1 punkt), aktywność LDH >250 IU/l (1 punkt), stężenie albumin <3,5 g/dl (1 punkt).

Indeksu IPSSWM czy R-IPSSWM nie powinno się używać do podejmowania decyzji o rozpoczęciu leczenia systemowego.

WSKAZANIA DO ROZPOCZĘCIA LECZENIA I OCENA ODPOWIEDZI NA LECZENIE

Wskazania do rozpoczęcia leczenia przedstawiono w tabeli 19.5. We wcześniejszych rekomendacjach uważano, że dopóki wysokie stężenie IgM nie wiąże się z objawami klinicznymi, dopóty nie ma wskazań do rozpoczęcia leczenia. Jednakże według zaleceń ESMO z 2018 roku stężenie monoklonalnego białka IgM >60 g/l zostało uznane za wystarczający parametr do wdrożenia terapii z uwagi na korelację z ryzykiem szybkiego rozwoju HVS.

Tabela 19.4. Indeksy prognostyczne dla chorych na makroglobulinemię Waldenströma

A. *International Prognostic Staging System for Waldenström's Macroglobulinemia (IPSSWM)*

Grupa ryzyka	Czynniki ryzyka	Odsetek chorych
Małe ryzyko	0–1 czynników i wiek ≤65 lat	87%
Pośrednie ryzyko	2 czynniki lub wiek >65 lat	68%
Duże ryzyko	3–5 czynników	36%

Czynniki ryzyka wg IPSSWM: wiek >65 lat, Hb <11,5 g/dl, PLT <100 g/l, B2M >3 mg/l i IgM >70 g/l, Hb – stężenie hemoglobiny PLT – płytki krwi B2M – beta-2-mikroglobulina

OS – całkowite przeżycie

B. *Revised International Prognostic Staging System for Waldenström's Macroglobulinemia (R-IPSSWM)*

Grupa ryzyka	Czynniki ryzyka	3-letnia śmiertelność związana z MW (w %)	5-letnie OS (w %)	10-letnie OS (w %)
Bardzo niskie ryzyko	0 czynników	0	95	84
Niskie ryzyko	1 czynnik	10	86	59
Średnie ryzyko	2 czynniki	14	78	37
Wysokie ryzyko	3 czynniki	38	47	19
Bardzo wysokie ryzyko	4-5 czynników	48	36	9

Czynniki ryzyka wg Revised IPSSWM: wiek 66-75 lat (1 punkt), >75 lat (2 punkty), stężenie <32 mikroglobuliny >4 mg/l (1 punkt), aktywność LDH >250 IU/l (1 punkt), stężenie albumin <3,5 g/dl (1 punkt)

Tabela 19.5. Wskazania do rozpoczęcia leczenia u chorych na makroglobulinemię Waldenströma

Wskazania kliniczne:	• objawy ogólne związane z chorobą, w tym gorączka powyżej 38°C trwająca bez uchwytnej przyczyny dłużej niż 2 tygodnie i/lub poty nocne i/lub chudnięcie, tj. utrata co najmniej 10% wagi ciała w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy i/lub osłabienie (<i>fatigue</i>) • objawy zespołu nadlepkkości • objawowe lub znaczne powiększenie węzłów chłonnych (najdłuższy wymiar ≥ 5 cm) • objawowa hepatomegalia lub splenomegalia • objawowa organomegalia lub objawowe nacieczenie narządu lub tkanki • obwodowa neuropatia spowodowana WM
Wskazania laboratoryjne:	• objawowa objawowa krioglobulinemia • choroba zimnych aglutynin • immunologiczna niedokrwistość hemolityczna i/lub immunologiczna małopłytkowość • nefropatia związana z WM • amyloidoza związana z WM • Hb ≤ 10 g/dl • PLT < 100 g/l • IgM > 60 g/l

Hb – stężenie hemoglobinu

PLT – płytki krwi

Chorzy z bezobjawową WM powinni być obserwowani co 3 miesiące przez pierwszy rok od rozpoznania, w celu ustalenia ewentualnego tempa progresji, a następnie, jeśli choroba jest stabilna, odstępy pomiędzy wizytami kontrolnymi mogą być dłuższe.

W ocenie odpowiedzi na leczenie u chorych na WM należy uwzględnić stężenie monoklonalnego białka IgM w surowicy krwi, nacieczenie szpiku kostnego i innych narządów przez komórki chłoniakowe oraz związane z tym objawy kliniczne (tab. 19.6.).

LECZENIE PIERWSZEJ LINII

Wybór pierwszej linii leczenia zależy od tego czy chory jest w dobrym stanie ogólnym i kwalifikuje się do immunochemioterapii w standardowych dawkach (tzw. chory *fit*), a w przypadku nawrotu lub progresji choroby będzie potencjalnym kandydatem do auto-HSCT czy też jest chorym w gorszym stanie ogólnym, obciążonym istotnymi chorobami współistniejącymi (tzw. chory *unfit*), który nie kwalifikuje się do standardowej immunochemioterapii w pełnych dawkach i cyklach. Przy wyborze terapii należy również wziąć pod uwagę, czy w obrazie klinicznym dominują objawy cytopenii, czy tzw. masa guza (chłoniaka) jest nieduża (tzw. *low tumour burden*),

czy też dominują objawy związane z obecnością wysokiego stężenia białka IgM i masa chłoniaka jest duża (tzw. *high tumour burden*). Według aktualnych rekomendacji przy wyborze leczenia należy kierować się profilem genetycznym WM, tj. MYD88^{MUT}/CXCR4^{WT} (chorzy z najlepszą odpowiedzią na inhibitory BTK), MYD88^{MUT}/CXCR4^{MUT} (chorzy z gorszą odpowiedzią na inhibitory BTK, w tym głównie ibrutynib), MYD88^{WT}/CXCR4^{WT} (chorzy z najłagodniejszą odpowiedzią na inhibitory BTK, w tym ibrutynib). Rekomendacje dotyczące leczenia pierwszej linii przedstawiono w tabeli 19.7.

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami ESMO, IWWM-10 (*10th International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia*), rekomendowanymi schematami leczenia pierwszej linii dla chorych *fit* są: RB (rytuksymab, bendamustyna), DRC (deksametazon, rytuksymab, cyklofosfamid), BDR (rytuksymab, bortezomib, deksametazon), VR (bortezomib, rytuksymab) lub inhibitory kinazy Brutona (BTKi) – ibrutynib w monoterapii lub w połączeniu z rytuksymabem (tab. 19.7.). Należy zaznaczyć, że zgodnie z aktualną charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) ibrutynib w monoterapii, jako leczenie pierwszej linii, ma rejestrację dla chorych, u których nie jest odpowiednie zastosowanie immunochemioterapii (chorzy *unfit*) oraz dla pacjen-

Tabela 19.6. Kryteria odpowiedzi na leczenie u chorych na makroglobulinemię Waldenströma (na podstawie 6th *International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia*)

Odpowiedź	Kryteria
CR*	• brak białka monoklonalnego IgM w immunofiksacji surowicy • prawidłowe stężenie IgM w surowicy • całkowite ustąpienie limfadenopatii i organomegalii • ustąpienie objawów związanych z WM • morfologicznie prawidłowy szpik w biopsji aspiracyjnej i trepanobiopsji
VGPR	• zmniejszenie o co najmniej 90% stężenia białka monoklonalnego IgM w surowicy w stosunku do stężenia wyjściowego • całkowite ustąpienie limfadenopatii i organomegalii • brak nowych objawów związanych z aktywną WM
PR	• zmniejszenie o 50% lub więcej, ale mniej niż 90% stężenia białka monoklonalnego IgM w surowicy w stosunku do stężenia wyjściowego • zmniejszenie limfadenopatii i organomegalii • brak nowych objawów związanych z aktywną WM
MR	• zmniejszenie o 25% lub więcej, ale mniej niż 50% stężenia białka monoklonalnego IgM w surowicy w stosunku do stężenia wyjściowego • brak nowych objawów świadczących o aktywnej WM
SD	• zmniejszenie o mniej niż 25% lub zwiększenie o mniej niż 25% stężenia białka monoklonalnego IgM w surowicy w stosunku do stężenia wyjściowego • bez progresji limfadenopatii czy organomegalii • brak nowych objawów związanych z WM
PD	• zwiększenie o 25% lub więcej stężenia białka monoklonalnego IgM w surowicy w stosunku do najniższego stężenia uzyskanego po leczeniu** oraz potwierdzenie tego wyniku po upływie 3 tygodni <i>lub</i> • progresja klinicznych objawów związanych z WM

* Wszystkie kryteria muszą być spełnione i potwierdzone po upływie 6 tygodni.

** W przypadku PD wymagany jest bezwzględny wzrost stężenia białka monoklonalnego IgM o więcej niż 0,5 g/dl, jeśli wzrost stężenia IgM jest jedynym kryterium PD.

CR (*complete response*) – całkowita odpowiedź; WM (*Waldenström macroglobulinemia*) – makroglobulinemia Waldenströma; VGPR (*very good partial response*) – bardzo dobra odpowiedź częściowa; PR (*partial response*) – odpowiedź częściowa; MR (*minor response*) – mniejsza odpowiedź; SD (*stable disease*) – stabilizacja choroby; PD (*progressive disease*) – progresja choroby.

tów, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Z kolei ibrutynib w skojarzeniu z rytuksymabem ma rejestrację do leczenia dorosłych chorych na WM. Ibrutynib, zarówno w leczeniu pierwszej linii, jak i choroby odpornej/nawrotowej, jest stosowany w dawce 420 mg/dz., ale na obecną chwilę w żadnym z w/w wskazań nie jest refundowany w Polsce.

Wśród rekomendowanych schematów pierwszej linii nie zaleca się już stosowania schematu R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon). Rekomendacje dotyczące przewagi immunochemioterapii RB nad R-CHOP opierają się na

wynikach prospektywnego, wieloośrodkowego, randomizowanego badania (*Study group indolent Lymphomas, StiL*), w którym porównano oba schematy u chorych na chłoniaki indolentne i chłoniaka z komórek płaszczu. Przy medianie obserwacji wynoszącej 45 miesięcy dla chorych na LPL/WM mediana przeżycia wolnego od progresji (*progression-free survival, PFS*) w grupie RB wynosiła 69,5 miesiąca, a w grupie R-CHOP 28,1 miesiąca ($p = 0,0033$). Nie obserwowano różnic w zakresie całkowitego przeżycia (*overall survival, OS*). Protokół RB obejmuje 4-6 cykli podawanych co 28 dni, w tym bendamustynę w dawce 90 mg/m² i.v. w dniu 1 i 2 oraz rytuksymab w dawce 375 mg/m² i.v.

Tabela 19.7. Rekomendacje dotyczące leczenia pierwszej linii u objawowych chorych na makroglobulinemię Waldenströma

Pacjenci z objawową WM w dobrym stanie ogólnym (*fit*)

Pacjenci <i>fit</i> z małą masą guza (<i>low tumour burden</i>)	DRC (6 cykli)
	RB (4-6 cykli)
	BDR (5 cykli)
	R-Bor (6 cykli)
Pacjenci <i>fit</i> z dużą masą guza (<i>high tumour burden</i>)	Ibrutynib-R*
	RB (4-6 cykli)
	BDR (5 cykli)
	Ibrutynib-R*

Pacjenci z objawową WM z istotnymi chorobami współistniejącymi (*unfit*)

Pacjenci <i>unfit</i> z małą masą guza (<i>low tumour burden</i>)	Zanubrutynib
	Ibrutynib*/ Ibrutynib-R*
	Fludarabina p.o. (6 cykli)
	DRC (6 cykli)
	Rytuksymab (8 cykli)
Pacjenci <i>unfit</i> z dużą masą guza (<i>high tumour burden</i>)	Chlorambucyl (12 cykli)
	Zanubrutynib
	Ibrutynib*/ Ibrutynib-R*
Konieczność uzyskania szybkiej odpowiedzi: objawowy HVS, objawowa krioglobulinemia lub choroba zimnych aglutynin	RB (4 cykle)
	Plazmafereza + schematy jak dla chorych z dużą masą guza
Neuropatia IgM	Rytuksymab

* Leczenie nierefundowane w Polsce.

BDR – bortezomib, deksametazon, rytuksymab; DRC – rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon; Fludarabina p.o. – fludarabina doustnie; RB – rytuksymab, bendamustyna; R-Bor – rytuksymab, bortezomib

HVS (*hyperviscosity syndrome*) – zespół nadlepkości

w dniu 1. Immunochemioterapia RB jest dobrze tolerowana nawet przez starszych chorych, a mielosupresja i infekcje są rzadziej obserwowane niż przy stosowaniu analogów puryn. U osób starszych oraz pacjentów z niewydolnością nerek należy pamiętać o zmniejszeniu dawki bendamustyny. Zaleca się także rozważenie zastosowania profilaktyki zakażeń *Pneumocystis jiroveci* i *Herpes zoster*.

W pierwszej linii leczenia rekomenduje się również schemat BDR lub VR, szczególnie u chorych z wysokim stężeniem białka monoklonalnego IgM, z objawo-

wym HVS, krioglobulinemią, chorobą zimnych aglutynin, amyloidozą i niewydolnością nerek lub u młodych chorych, u których wskazane jest unikanie analogów puryn i leków alkilujących. Skuteczność schematu BDR w pierwszej linii leczenia została potwierdzona w 6-letniej obserwacji badania II fazy opublikowanego przez Gavriatopoulou i wsp., w którym mediana PFS wynosiła 43 miesiące, a 7-letnie OS osiągnęło 66% chorych. Należy zwrócić uwagę na dawkowanie poszczególnych leków w schemacie BDR: cykl 1 (21-dniowy) bortezomib 1,3 mg/m² i.v. w dniu 1, 4, 8 i 11, a następnie w 35-dniowych cyklach 2-5: bortezomib i.v. 1,6 mg/m² w dniu 1,

Tabela 19.8. Rekomendacje dotyczące leczenia chorych na makroglobulinemię Waldenströma z opornością lub nawrotem (w oparciu o zalecenia ESMO, IWWM-10 oraz NCCN 2023)

Pacjenci z nawrotem <12 miesięcy po terapii zawierającej rytuksymab lub z opornością na leczenie	Badania kliniczne BTKi: zanubrutynib lub ibrutynib +/- rytuksymab
Pacjenci z nawrotem w czasie 1-3 lat po terapii zawierającej rytuksymab	Badania kliniczne BTKi: zanubrutynib lub ibrutynib +/- rytuksymab Alternatywny schemat leczenia zawierający rytuksymab
Pacjenci z nawrotem >3 lat po terapii zawierającej rytuksymab	Badania kliniczne Powtórzenie schematu zawierającego rytuksymab, jak w 1. linii leczenia BTKi: zanubrutynib* lub ibrutynib* +/- rytuksymab
Terapie preferowane: BTKi: zanubrutynib, ibrutynib +/- rytuksymab RB, DRC, BDR, VR	
Inne zalecane terapie: BTKi: akalabrutynib** R-CHOP, bendamustyna, ikzazomib-rytuksymab-deksametazon**, rytuksymab	
Terapie skuteczne w niektórych sytuacjach klinicznych: RC, RF, RFC, ofatumumab** (dla chorych nietolerujących rytuksymabu)	

BTKi – inhibitory kinazy Brutona, RB – rytuksymab, bendamustyna; DRC – rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon; BDR – bortezomib, deksametazon, rytuksymab; VR – bortezomib, rytuksymab; R-CHOP – rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna; RC – rytuksymab, kładrybina; RF – rytuksymab, fludarabina, RFC – rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid

* Leczenie nierefundowane w Polsce.

** Schemat off-label, nierefundowany w Polsce.

8, 15 i 22, a w cyklu 2 i 5 deksametazon (40 mg i.v.) + rytuksymab (375 mg/m²) w dniach 1, 8, 15 i 22, łączny czas leczenia – 23 tygodnie. Aktualnie, zgodnie z rekomendacjami IWWM-8, zaleca się stosowanie bortezomibu podskórnie, 1 raz w tygodniu. Konieczne jest również stosowanie profilaktyki przeciw infekcjom wywołanym przez *Herpes zoster*.

Schematy rekomendowane w leczeniu pierwszej linii u chorych niekwalifikujących się do immunochemioterapii lub obciążonych istotnymi chorobami współistniejącymi (chorzy *unfit*) przedstawiona w tabeli 19.7.

Schemat DRC jest skutecznym i bezpiecznym leczeniem pierwszej linii i może być również stosowany u pacjentów starszych z chorobami współistniejącymi, jeśli tylko kwalifikują się do immunochemioterapii. Schemat DRC zaleca się w szczególności u pacjentów

z cytopeniami towarzyszącymi WM. Leczenie według protokołu DRC obejmuje 6 cykli podawanych co 21 dni, a na każdy cykl składa się deksametazon w dniu 1 w dawce 20 mg i.v., następnie rytuksymab w dawce 375 mg/m² i.v. (dzień 1) oraz cyklofosfamid doustnie w dawce 100 mg/m² 2 razy na dobę w dniach 1-5 (łączna dawka cyklofosfamidu wynosi 1000 mg/m²). Protokół zakłada podanie 6 cykli DRC w odstępach 21-dniowych. Całkowity odsetek odpowiedzi (*overall response rate*, ORR) wyniósł 83%, mediana PFS 35 miesięcy, mediana OS 95 miesięcy, a 8- i 10-letnie OS związane z WM wynosiło 64% i 53%.

W leczeniu pierwszej linii u chorych *unfit* rekomenduje się BTKi – ibrutynib lub zanubrutynib. Ibrutynib, jak wspomniano powyżej, stosowany jest w dawce 420 mg dziennie, a zanubrutynib w dawce 2 × 160 mg do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Za-

nubrutynib jest zarejestrowany w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u chorych, którzy nie kwalifikują się do zastosowania immunochemioterapii (chorzy *unfit*) oraz u chorych, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia.

W badaniu II fazy II, 30 nieleczonych wcześniej pacjentów z WM otrzymało ibrutynib w dawce 420 mg dziennie. Przy medianie obserwacji wynoszącej 50 miesięcy wykazano, że ORR, odsetek większych odpowiedzi (odpowiedź częściowa [*partial response*, PR] lub lepsza) i bardzo dobrych częściowych odpowiedzi (*very good partial response*, VGPR) wynosił odpowiednio 100%, 87% i 30%. Mediana PFS nie została osiągnięta, zaś 4-letnie PFS uzyskało 76% chorych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: zmęczenie, zakażenia górnych dróg oddechowych oraz krwiaki. U 20% chorych wystąpiło migotanie przedsionków.

W 2018 roku opublikowano wyniki randomizowanego badania fazy III (INNOVATE), w którym u 150 chorych na WM zarówno w pierwszej, jak i w kolejnych liniach leczenia, stosowano rytuksymab w połączeniu z ibrutynibem lub z *placebo*. U chorych dotychczas nieleczonych 2-letnie PFS osiągnęło 84% pacjentów leczonych rytuksymabem z ibrutynibem w porównaniu do 59% chorych otrzymujących rytuksymab z *placebo*.

Chemioterapia oparta na fludarabinie nie jest obecnie rekomendowana w leczeniu pierwszej linii u chorych na WM bez istotnych chorób współistniejących. Według rekomendacji IWWM-10 zaleca się odłożenie stosowania fludarabiny do czasu nawrotu czy oporności WM z uwagi na profil toksyczności i ryzyko rozwoju wtórnych nowotworów mieloidalnych. Zgodnie z rekomendacjami ESMO doustna fludarabina może stanowić opcję leczenia pierwszej linii dla pacjentów *unfit* z chorobami współistniejącymi i małą masą guza (chłoniaka). W przypadku osób starszych będących kandydatami do monoterapii lekami doustnymi, eksperci ESMO podkreślają przewagę fludarabiny nad chlorambucylem.

Rytuksymab w monoterapii, w pierwszej linii leczenia, jest zalecany u pacjentów z tzw. chorobami związanymi z obecnością IgM, w szczególności z neuropatią spowodowaną monoklonalną IgM, a także u pacjentów starszych, z licznymi chorobami współistniejącymi, którzy nie kwalifikują się do immunochemioterapii.

Leczenie podtrzymujące rytuksymabem nie jest obecnie rekomendowane ani po zakończeniu leczenia linii pierwszej, ani kolejnej.

U wszystkich chorych, którzy mają objawy HVS, należy przed rozpoczęciem immunochemioterapii wykonać plazmaferezę. Zaleca się również zabiegi plazmaferezy przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem, aby zapobiec wystąpieniu objawów zespołu *flare*, szczególnie u chorych ze stężeniem IgM powyżej 4 g/dl. Alternatywą jest dołączenie rytuksymabu od drugiego lub trzeciego cyklu leczenia.

LECZENIE KOLEJNEJ LINII

Wskazania do rozpoczęcia leczenia w nawrocie choroby są takie same jak te stosowane przy włączaniu leczenia pierwszej linii. W przypadku chorych z nawrotem lub opornością ESMO, IWWM-10 oraz NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) rekomendują w pierwszej kolejności kwalifikację chorych do badań klinicznych z nowymi lekami. Poza badaniami klinicznymi wybór leczenia kolejnej linii zależy od rodzaju terapii zastosowanej w pierwszej linii, odpowiedzi na leczenie oraz czasu jej trwania, stanu ogólnego chorego i chorób towarzyszących, planowanej procedury auto-HSCT. Zasady leczenia chorych z nawrotem WM lub opornością choroby oraz zalecane schematy terapii w kolejnych liniach leczenia przedstawiono w [tabeli 19.8](#). U chorych opornych na wcześniejsze leczenie zawierające rytuksymab lub u pacjentów z nawrotem WM w czasie krótszym niż 1 rok, rekomenduje się monoterapię zarejestrowanymi BTKi, a więc zanubrutynibem lub ibrutynibem. U pacjentów, u których odpowiedź na leczenie trwała od 1 roku do 3 lat ESMO zaleca również BTKi, w tym zanubrutynib lub ibrutynib +/- rytuksymab albo schematy immunochemioterapii zawierające inne leki niż stosowane wcześniej. Z kolei u chorych, u których nawrót WM wystąpi po 3 latach, można powtórzyć schemat immunochemioterapii stosowany w pierwszej linii lub zastosować schemat alternatywny albo BTKi, tj. zanubrutynib lub ibrutynib +/- rytuksymab.

Badanie rejestracyjne dla ibrutynibu u chorych na WM to badanie II fazy, do którego włączono 63 pacjentów z objawowym nawrotem WM lub opornością, którzy otrzymywali ibrutynib w dawce 420 mg dziennie do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Obserwowano ORR u 90,5%, chorych, w tym 73% całkowitych odpowiedzi (*complete response*, CR). Późniejsze analizy wykazały, że uzyskane odpowiedzi różniły się w zależności od obecności mutacji lub ich braku w genie MYD88 i CXCR4, tj. chorzy z MYD88^{MUT}/CXCR4^{WT} osiągnęli najwyższe wskaźniki odpowiedzi, chorzy z MYD88^{MUT}/CXCR4^{MUT} – pośrednie, a chorzy z MYD88^{WT}/CXCR4^{WT} – najniższe wskaźniki odpowiedzi.

W cytowanym wcześniej badaniu III fazy (INNOVATE) 30-miesięczny PFS osiągnęło 82% wszystkich chorych leczonych rytuksymabem w połączeniu z ibrutinibem w porównaniu do 28% chorych otrzymujących rytuksymab z *placebo*. Co więcej, przewaga ta była niezależna od statusu mutacji w genach MYD88 lub CXCR4. Według rekomendacji IWWM-10 w przypadku stosowania ibrutinibu należy wykonywać badanie na obecność mutacji L265P w genie MYD88 i w przypadku jej braku – nie stosować ibrutinibu w monoterapii.

Zanubrutynib, inhibitor BTK drugiej generacji, w randomizowanym badaniu III fazy porównującym jego skuteczność z ibrutinibem w monoterapii, wykazał głębsze odpowiedzi, jednak bez różnic w zakresie PFS i OS. Dwudziestu dziewięciu (28%) pacjentów leczonych zanubrutynibem i 19 (19%) leczonych ibrutinibem osiągnęło VGPR ($p = 0,09$). Zanubrutynib wykazywał również skuteczność u chorych z MYD88WT. Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 17,9 miesiąca, 7 spośród 26 (27%) chorych z centralnie potwierdzonym brakiem mutacji MYD88 osiągnęło VGPR, a 50% większą odpowiedź. Po 18 miesiącach szacowane wskaźniki PFS i OS wyniosły odpowiednio 68% i 88%. Należy podkreślić, że zdarzenia sercowe i powikłania krwotoczne, ale również biegunki, obrzęki, skurcze mięśni i zapalenia płuc, a także zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, występowały rzadziej wśród chorych otrzymujących zanubrutynib w porównaniu do chorych leczonych ibrutinibem.

Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych jest opcją terapeutyczną u chorych z chemiowrażliwym nawrotem. Uważa się, że chorzy, którzy otrzymali więcej niż 3 linie leczenia lub pacjenci z chemiooporną WM przed procedurą transplantacji nie odnoszą korzyści z auto-HSCT. Obecnie brakuje perspektywnych badań, które dokładnie definiowałyby grupę chorych mogących odnieść największe korzyści z zastosowania wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej auto-HSCT oraz miejsce takiej terapii w leczeniu chorych na WM, szczególnie w dobie BTKi.

Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*, allo-HSCT) jest procedurą obciążoną wysokim ryzykiem śmiertelności okołoprzeszczepowej i powinno być rozważane jedynie w kontekście badań klinicznych. Procedura ze zredukowanym kondycjonowaniem (*reduced-intensity conditioning allo-HSCT*, RIC-allo-HSCT), podobnie jak auto-HSCT, może być brana pod uwagę u młodych osób z agresywnym przebiegiem choroby (krótkie PFS, transformacja w chłoniaka rozlanego z dużych komórek B), w kolejnym nawrocie lub z pierwotną opornością choroby.

LITERATURA

Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid neoplasms. *Leukemia* 2022 Jul; 36(7): 1720-1748.

Castillo JJ, Advani RH, Branagan AR, Buske C, Dimopoulos MA, D'Sa et al.: Consensus treatment recommendations from the 10th International Workshop for Waldenström Macroglobulinaemia. *Lancet Haematol* 2020; 7(11): e827-e837.

Castillo JJ, Meid K, Gustine JN, Leventoff C, White T, Flynn CA et al.: Long-term follow-up of ibrutinib monotherapy in treatment-I patients with Waldenström macroglobulinemia. *Leukemia* 2022; 36(2): 532-539.

Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, García-Sanz R, Macdonald D, Leblond V et al.: Phase 3 trial of ibrutinib plus rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2018; 378(25): 2399-2410.

Gavriatopoulou M, García-Sanz R, Kastritis E et al.: BDR in newly diagnosed patients with WM: Final analysis of a phase 2 study after a minimum follow-up of 6 years. *Blood* 2017 Jan 26; 129(4): 456-459.

Gertz MA: Waldenström macroglobulinemia: 2021 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* 2021; 96(2): 258-269.

Kastritis E, Gavriatopoulou M, Kyrtsionis M et al.: Dexamethasone, rituximab and cyclophosphamide as primary treatment of Waldenström macroglobulinemia: Final analysis of a phase 2 study. *Blood* 2015; 126(11): 1392-1394.

Kastritis E, Leblond V, Dimopoulos MA et al.: Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29: iv41-iv50.

Kastritis E, Leblond V, Dimopoulos MA, Kimby E, Staber P, Kersten MJ et al.: Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019; 30(5): 860-862.

Kastritis E, Morel P, Duhamel A et al.: A revised international prognostic score system for Waldenström's macroglobulinemia. *Leukemia* 2019 Nov; 33(11): 2654-2661.

Leblond V, Kastritis E, Advani R et al.: Treatment recommendations from the 8th International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Blood* 2016; 128: 1321-8.

Leleu X, Xie W, Bagshaw M et al.: The role of serum immunoglobulin free light chain in response and progression in Waldenström macroglobulinemia. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 3013-3018.

Owen RG, Kyle RA, Stone MJ, Rawstron AC, Leblond V, Merlini G et al.: Response assessment in Waldenström macroglobulinaemia: Update from the 6th International Workshop. *Br J Haematol* 2013; 160(2): 171-176.

Pratt G, El-Sharkawi D, Kothari J, D'Sa S, Auer R, McCarthy H et al.: Guidelines on the diagnosis and management of Waldenström macroglobulinaemia: A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol* 2022

Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G et al.: Study group indolent Lymphomas (StiL). Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: An open-label, multicentre randomized, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 381: 1203-1210.

Tam CS, Opat S, D'Sa S et al.: A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs. ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: The ASPEN study. *Blood* 2020; 136(18): 2038-2050.

Treon SP, Castillo JJ: What should be the goal of therapy for Waldenström macroglobulinemia? Complete remission should be the goal of therapy. *Blood Advances* 2017; 1: 2486-2490.

Treon SP, Gustine J, Meid K, Yang G, Xu L, Liu X et al.: Ibrutinib monotherapy in symptomatic, treatment-naïve patients with Waldenström macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2018; 36(27): 2755-2761.

Treon SP, Tripsas CK, Meid K et al.: Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2015; 372(15): 1430-1440.

Treon SP, Xu L, Hunter Z: MYD88 mutations and response to ibrutinib in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2015; 373(6): 584-586.

Treon SP, Xu L, Yang G et al.: MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 826-833.

