

Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytowego oraz innych dyskrazji plazmocytowych na rok 2018/2019

Recommendations of Polish Myeloma Group concerning diagnosis and therapy
of multiple myeloma and other plasmacytic dyscrasias for 2018/2019

Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozy oraz innych dyskracji plazmocytozy na rok 2018/2019

Adres do korespondencji:
Prof. Anna Dmoszyńska
Polska Grupa Szpiczakowa
pgsz@hematoonkologia.pl
annadmosz@wp.pl

Recommendations of Polish Myeloma Group concerning diagnosis and therapy of multiple myeloma and other plasmacytic dyscrasias for 2018/2019

Krzysztof Giannopoulos^{1,2}, Krzysztof Jamrozik³, Lidia Usnarska-Zubkiewicz⁴, Dominik Dytfeld⁵, Artur Jurczyszyn⁶, Jan Walewski⁷, Ewa Lech-Marańda³, Adam Walter-Croneck⁸, Barbara Pieńkowska-Grela⁹, Tomasz Wróbel⁴, Grzegorz Charliński¹⁰, Wiesław Wiktor Jędrzejczak¹¹, Bogdan Małkowski¹², Agnieszka Druzd-Sitek⁷, Tadeusz Robak¹³, Joanna Mańko⁸, Sebastian Giebel¹⁴, Ryszard Czepko¹⁵, Janusz Meder⁷, Anna Dmoszyńska¹

STRESZCZENIE

Liczba chorych na szpiczaka plazmocytozy zwiększa się, co jest skutkiem zarówno skuteczniejszej diagnostyki jak również istotnego przedłużenia przeżycia chorych. Zawdzięczamy to dostępności do nowych leków w pierwszej i kolejnych liniach leczenia, zmianie koncepcji leczenia i przedłużaniu czasu trwania leczenia stosując leczenie konsolidujące oraz podtrzymujące do progresji choroby. Poza zmianą koncepcji leczenia, zmienia się obecnie również kryterium czasu rozpoczęcia terapii uwzględniające biomarkery aktywności choroby oraz dużą uwagę przywiązuje się optymalizacji leczenia w oparciu o dowody pochodzące z badań klinicznych. W artykule tym przedstawiono także zalecenia dotyczące rozpoznania i leczenia makroglobulinemii Waldenströma i innych dyskracji plazmocytozy.

SŁOWA KLUCZOWE: szpiczak plazmocytozy, rozpoznanie, leczenie

ABSTRACT

The number of patients with multiple myeloma is increased, which is the result of both more effective diagnosis and a significant prolongation of survival of patients with multiple myeloma. New drugs introduced in recent years to the therapy of multiple myeloma patients resulted in better responses and prolongation of overall survival. Most patients profit from prolonged treatment composed of consolidation and maintenance treatment till progression. Beside concept of longer treatment, it is recommended to start therapy in some patients earlier, taking into consideration biomarkers of active disease. In this article we described also therapeutic recommendation for Waldenström macroglobulinemia and other plasmacytic dyscrasias.

KEY WORDS: multiple myeloma, diagnosis, therapy

¹ Zalecenia dotyczące diagnostyki cytogenetycznej opracowane przez Zarząd Sekcji Cytogenetyki Hematoonkologicznej Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka (w składzie: E. Chmarzyńska-Mróz, O. Haus, M. Jakóbczyk, D. Koczkodaj, B. Mucha, B. Pieńkowska-Grela, E. Wawrzyniak).

² Dane epidemiologiczne zostały zaktualizowane przez dr hab. med. Joannę Didkowską z Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

³ Oddział Hematologiczny, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Św. Jana z Dukli, Lublin, Polska

⁴ Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej, UM w Lublinie, Lublin, Polska

⁵ Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa, Polska

⁶ Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, UM we Wrocławiu, Wrocław, Polska

⁷ Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, UM w Poznaniu, Poznań, Polska

⁸ Klinika Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, Kraków, Polska

⁹ Klinika Nowotworów Układu Chtonnego w Warszawie, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa, Polska

¹⁰ Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, UM w Lublinie, Lublin, Polska

¹¹ Pracownia Genetyki Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa, Polska

¹² Oddział Hematologii Specjalistyczny Szpital Miejski im. Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska

¹³ Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych WUM, Warszawa, Polska

¹⁴ Zakład Medycyny Nuklearnej, Centrum Onkologii w Bydgoszczy, Bydgoszcz, Polska

¹⁵ Klinika Hematologii UM w Łodzi, Łódź, Polska

¹⁶ Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohematologii, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Gliwicach, Gliwice, Polska

¹⁷ Oddział Neurochirurgii Szpitala św. Rafała w Krakowie, Kraków, Polska

I

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 10-15% wśród nowotworów hematologicznych. Jest trzecim pod względem częstości występowania nowotworem limfoidalnym po przewlekłej białaczce limfocytowej i chłoniaku z dużych komórek B (Tab. I). Zachorowalność w Europie wg projektu Surveillance of Rare Cancers in Europe wynosi 5,8/100 000 populacji. Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, w Polsce w roku 2016 zanotowano 1452 nowych zachorowań, co daje mniejszą od europejskiej częstość zachorowań, ale wydaje się, że wartość ta jest niedoszacowana. Wstępne analizy danych NFZ z roku 2016 wskazują na ponad 2000 noworozpoznanych chorych na szpiczaka, z których u ponad 1600 rozpoczęto leczenie. Według aktualnych danych *American Cancer Society*,

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 zaaawansowania 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 wieku i płci w 2016 r. w Polsce przedstawia tabela II. 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 l. i u 5% osób w wieku >70 l., częściej u mężczyzn (1,5:1). U pacjentów z MGUS nie stwierdza się objawów uszkodzenia narządowego wynikającego z rozrostu plazmocytów (zmodyfikowany CRAB – tzw. SLiM

Tabela I. Nowotwory układu limfoidalnego – struktura zachorowań. Krajowy Rejestr Nowotworów, Polska 2016

Table I. Neoplasms of lymphoid origin – morbidity rates. National Cancer Registry, Poland 2016

Rozpoznanie wg ICD-10	%
C.91, Przewlekła białaczka limfocytowa	25%
C.83, Chłoniak rozlany z dużych komórek B	20%
C.90, Szpiczak plazmocytowy	21%
C.81, Chłoniak Hodgkina	10%
C.82, Chłoniak grudkowy	6%
C.84, Chłoniak z obwodowych komórek T	3%
C.85, C.88, C.96	15%

n = 7 690

Tabela II. Szpiczak plazmocytowy: zachorowania i zgony według płci. Polska 2016

Table II. Multiple myeloma: morbidity and mortality according to sex. Poland 2016

Rozpoznanie wg ICD-10	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni i kobiety
Liczba zachorowań	712	740	1 452
Współczynnik standaryzowany	2,19	1,76	1,94
Liczba zgonów	632	700	1332
Współczynnik standaryzowany	1,82	1,16	1,55

CRAB). Około 80% przypadków szpiczaka powstaje w wyniku ewolucji MGUS innej niż IgM (non-IgM 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 ocenie rokowania w określonych subpopulacjach pacjentów zmianie uległy pewne kryteria dotyczące rozpoznania szpiczaka plazmocytozowego.

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 l. 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 plazmocytozowego.

Pierwotna amyloidoza występuje najczęściej w przypadkach MGUS, ale rozwija się też u ok. 10% chorych na szpiczaka. Mediana wieku – 64 l., 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 DODATKOWA/FURTHER READING

McKenna RW, Kyle RA, Kuehl WM, Grogan TM, Harris NL, Coupland RW: Plasma cell neoplasms. w: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. (Eds.): WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC: Lyon 2008, str. 200-213.

Nowotwory złośliwe w Polsce w 2016 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2018, <http://onkologia.org.pl/raporty/>.

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.

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

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

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

II 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 trepanobiopsją, 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 III. 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 III. Zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytoowym (SLiM CRAB)

Table III. Modified criteria for multiple myeloma related organ damage (SLiM CRAB)

C (Calcium – wapń)	Skorygowane stężenie wapnia w surowicy >0.25mmol/l (>1mg/dl) powyżej górnej granicy wartości referencyjnej lub >2.75mmol/l (>11mg/dl)
R (Renal Insufficiency – niewydolność nerek)	Stężenie kreatyniny w surowicy >177µmol/l (>2mg/dl) lub klirens kreatyniny <40ml/min (mierzony lub wyliczony)
A (Anemia–niedokrwistość)	Stężenie hemoglobiny 2g/dl poniżej dolnej wartości referencyjnej lub <10g/dl
B (Bones – kości)	Jedno lub więcej ognisko osteolityczne w klasycznym badaniu radiologicznym, tomografii komputerowej (CT) lub badaniu pozytonowej 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. involved/uninvolved) wolnych łańcuchów lekkich w surowicy ocenianego przy pomocy metody opartej o przeciwiata poliklonalne (Binding Site, UK) co najmniej 100, przy czym stężenie łańcucha klonalnego w surowicy (ang. involved) wynosi co najmniej 100mg/l
M (Magnetic Resonance – tomografia rezonansu magnetycznego)	Obecność co najmniej dwóch ogniskowych nacieków w badaniu rezonansu kośćca (Whole Body STIR) o wymiarze co najmniej 5mm każdy

Szpiczaka odosobnionego (*plasmocytoma*) rozpoznaje się poprzez stwierdzenie klonalnego nacieku plazmocyto- w w biopsji tkankowej pojedynczego guza (kości lub tkanki miękkiej), przy braku innych zmian nacieko- wych stwierdzanych w badaniach obrazowych (MRI całego ciała, CT lub PET-CT) oraz narządowego uszko- dzenia wynikającego z klonalnego rozrostu plazmocy- tów (SLiM CRAB) (Tab. III).

Kryteria rozpoznania MGUS oraz szpiczaka bezobja- wowego przedstawiono w tabeli IV. Należy zaznaczyć, że w przypadku MGUS wszystkie warunki wymienio- ne muszą być spełnione, podczas gdy w przypadku szpiczaka bezobjawowego dwa pierwsze warunki są alternatywne. Niedawno wyodrębniono grupę rzadko występujących gammopatii monoklonalnych z zaję- ciem nerek (*monoclonal gammopathy of renal signi- ficance*, MGRS), w których klon komórek B wytwarza białko monoklonalne tworzące złogi w nerkach, co manifestuje się białkomoczem i niewydolnością ne- rek, ale nie występują inne objawy narządowe cha- rakteryistyczne dla szpiczaka plazmocyto- wego. MGRS

jest rzadką chorobą nerek, która różni się od MGUS patogenezą, manifestacją kliniczną i postępowaniem leczniczym. Depozyty monoklonalnych immunoglobu- lin lub ich komponentów łańcuchów lekkich lub cięż- kich powodują szeroki wachlarz różnorodnych zmian patologicznych od izolowanego białkomoczu do krań- cowej niewydolności nerek wymagającej transplanta- cji nerek. Rozpoznanie MGRS wymaga biopsji nerek. Wczesne rozpoznanie i wdrożenie właściwego lecze- nia zapobiega nieodwracalnym zmianom nerkowym i niewydolności nerek, co różni tę postać gammopatii monoklonalnej od MGUS, w której nie rozpoczyna się leczenia do czasu progresji choroby. MGRS wymaga szybkiej supresji i eradykacji klonu proliferujących ko- mórek B przez zastosowanie odpowiedniego leczenia. Wybór najwłaściwszego leczenia zależy od wyniku biopsji nerki i powinien być ustalony w ścisłej współ- pracy między nefrologami, hematologami i patomor- fologami. W tabeli V zestawiono podział dyskrazji plazmocyto- wych wg klasyfikacji WHO 2008 aktuali- zowanej w 2016 roku. Klinicznie nadal używana jest klasyfikacja wcześniejsza przedstawiona w tabeli VI.

Tabela IV. Kryteria rozpoznania gammopatii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu (MGUS) i szpiczaka bezobjawowego
Table IV. Diagnostic criteria for monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and asymptomatic multiple myeloma

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

Tabela V. Aktualizacja klasyfikacji WHO 2008 nowotworów wywodzących się z komórki plazmatycznej z roku 2016
Table V. Updated in 2016 WHO 2008 classification of plasmacytic dyscrasias

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 Pozakostna plazmocytoza Choroba z odkładania monoklonalnych immunoglobulin*
Makroglobulinemia Waldenströma**	
Chłoniak limfoplazmocytowy**	

Tabela VI. Klasyfikacja WHO nowotworów wywodzących się z komórki plazmatycznej wykorzystywana klinicznie
Table VI. Simplified WHO classification of plasmacytic dyscrasias utilized in clinical practice

Gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (MGUS)	
Szpiczak plazmatyczno-komórkowy	Szpiczak bezobjawowy (tłący) Szpiczak niewydzielający Białaczka plazmatyczno-komórkowa
Guz plazmatyczno-komórkowy	Izolowany szpiczak kości Pozakostny (pozaszpiczkowy) guz plazmatyczno-komórkowy
Choroby z odkładania immunoglobulin	Amyloidoza pierwotna (AL) Choroby łańcuchów lekkich i łańcuchów ciężkich
Szpiczak z osteosklerozą (zespół POEMS)	

LITERATURA DODATKOWA/FURTHER READING

Al-Quran SZ, Yang L, Magill JM, i wsp. Assessment of bone marrow plasma cell infiltrates in multiple myeloma: the added value of CD138 immunohistochemistry. *Hum Pathol* 2007;38:1779-87.

Rawstron AC, Orfao A, Beksac M, i wsp. Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica* 2008;93:431-8.

Swerdlow S, Campo E, Pileri SA, i wsp. The 2016 revision of the World Health Organization (WHO) classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016; 127: 2375-90.

Ciocchini M, Arbelbide J, Musso CG I wsp. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS): the significance of a new meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2017; 49: 2171-75.

* nowe jednostki wprowadzone w 2016 roku

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

III DIAGNOSTYKA CYTOGENETYCZNA I CZYNNIKI PROGNOSTYCZNE W SZPICZAKU PLAZMOCYTOWYM

Określenie czynników prognostycznych jest nieodzowną częścią racjonalnego postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u chorych na szpiczaka plazmocytozy. Markery prognostyczne służą do identyfikacji pacjentów, u których występuje ryzyko niekorzystnego przebiegu choroby i skróconego całkowitego czasu przeżycia.

DIAGNOSTYKA CYTOGENETYCZNA

Identyfikacja określonych aberracji w plazmocytach szpiku, pozwala na stratyfikację pacjentów do trzech grup ryzyka cytogenetycznego: dużego (wysokie), pośredniego i małego (standardowe) (Tab. VII). Na podstawie wieloletnich, wieloośrodkowych badań, zostały zdefiniowane najczęściej występujące, znaczące klinicznie aberracje, wykrywane w nowotworowych komórkach plazmatycznych metodą FISH. Stosowany w laboratoriach diagnostyki cytoge-

netycznej typowy zestaw sond (tzw. panel szpiczakowy) pozwala na zdefiniowanie: liczby kopii genów *TP53* i *DLEU1* oraz obecność fuzji *IGH/FGFR3*, *IGH/MAF* i *IGH/CCND1*. Dla oceny tych cech można użyć różnego typu sond DNA (sondy fuzyjne vs. sondy rozdzielcze), postępując się przy tym różnymi algorytmami laboratoryjnymi. Obecnie różne grupy ekspertów podkreślają wagę aberracji dodatkowych, występujących niezależnie bądź wspólnie z innymi zaburzeniami (Tab. VIII). W ostatnich latach pojawiły się dane, wskazujące na związek powielenia fragmentu krótkiego ramienia chromosomu 1 (1p21) lub/i delecji fragmentu jego długiego ramienia (1q21) z pogorszeniem rokowania, co znalazło odbicie w wytycznych ESMO (*European Society for Medical Oncology*) i IMGW (*International Myeloma Working Group*). Rola zaburzeń genu *MYC* nie została jednoznacznie zdefiniowana, zdaje się jednak wiązać z pogorszeniem rokowania. Natomiast współ-

Tabela VII. Grupy ryzyka cytogenetycznego w szpiczaku plazmocytozy wg Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) i Mayo Clinic (Rochester) oraz według International Myeloma Working Group (IMWG)

Tabela VII. Cytogenetic risk groups according to Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) and Mayo Clinic (Rochester) and according to International Myeloma Working Group (IMWG)

Intergroupe Francophonedu Myélome (IFM) i Mayo Clinic (Rochester)

Duże ryzyko	Pośrednie ryzyko	Standardowe ryzyko
niekorzystna sygnatura w met. GEP*	del(13q) metodą cytogenetyczną	t(11;14)
del(17p)	hipodiploidia	t(6;14)
t(14;16) metodą FISH	t(4;14) metodą FISH	hiperdiploidia
t(14;20)		

Ryzyko według International Myeloma Working Group (IMWG)

Wysokie ryzyko	Standardowe ryzyko
niekorzystna sygnatura w met. GEP*	Inne zmiany, w tym t(6;14), t(11;14)
FISH: t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17p), amp(1q)	
Cytogenetyka: del(13p)	
Karotyp niehiperdiploidalny	

* GEP – badanie profilu ekspresji genów.

Tabela VIII. Znaczenie kliniczne i częstość występowania aberracji cytogenetycznych w szpiczaku plazmocytowym
Table VIII. Clinical significance and prevalence of cytogenetic aberrations in multiple myeloma

Aberracja	Częstość występowania #	Przebieg choroby i rokowanie	Częstotliwość wykonywania oznaczenia
17p13 (delecja TP53)	w chwili diagnozy <10%, w chorobie zaawansowanej >30%	<ul style="list-style-type: none"> niekorzystne rokowanie bardziej agresywny przebieg krótki okres trwania odpowiedzi na wysokodawkową Chth możliwe zajęcie OUN 	Powtarzać w razie potrzeby*
14q32 (rearanżacja IGH)			
z CCND1 (11q13) t(11;14)	ok 15%	<ul style="list-style-type: none"> standardowe rokowanie 	Jednorazowo
z CCND2 (12p13) t(12;14)	<1%		
z CCND3 (6p21) t(6;14)	2-4%		
14q32 (rearanżacja IGH)			
z FGFR3/MMSET (4p16) t(4;14)	15-20%	<ul style="list-style-type: none"> pośrednie rokowanie przy terapii bortezomibem niekorzystne rokowanie, krótki okres remisji po wysokodawkowej Chth 	Jednorazowo
14q32 (rearanżacja IGH)			
z MAFC (16q23) t(14;16)	5-7%	<ul style="list-style-type: none"> niekorzystne rokowanie 	Jednorazowo
14q32 (rearanżacja IGH)			
z MAFB (20q11) t(14;20)	ok. 2%	<ul style="list-style-type: none"> niekorzystne rokowanie 	Jednorazowo
8q24 (aberracje MYC)			
fuzja IGH-MYC	1-3%	<ul style="list-style-type: none"> występuje w bardziej zaawansowanych stadiach 	Powtarzać w razie potrzeby*
inne aberracje	10-20%	<ul style="list-style-type: none"> niekorzystne rokowanie? 	
Aberracje 1q/1p (powielenie 1q21 delecja 1p21)	w chwili diagnozy 30~40%, w chorobie zaawansowanej >70%	<ul style="list-style-type: none"> niekorzystne rokowanie? wyższe ryzyko progresji może współwystępować z innymi czynnikami niekorzystnie rokującymi jak t(4;14) 	Powtarzać w razie potrzeby*
Delecja/monosomia 13 (delecja DLEU1)	40-50%	<ul style="list-style-type: none"> niekorzystne rokowanie, jeśli utrata jest widoczna w obrazie kariotypowym 	Jednorazowo
Hipodiploidia (<44 chr/kom) Hipotetraploidia (<88 chr/kom)	13-20%	<ul style="list-style-type: none"> niekorzystne rokowanie wysokie ryzyko progressji 	Powtarzać w razie potrzeby*
Hiperdiploidia (trisomie 3, 5, 7, 9, 11, 15, 21-obecne co najmniej dwie)	40% - 50%	<ul style="list-style-type: none"> tendencja do tańdniejszego przebiegu 	Jednorazowo

* zmiana obrazu klinicznego, progresja

obecność 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 pogarsza rokowanie chorych z $del(17p)$. Nie wszystkie analizy potwierdziły jednak negatywne znaczenie rokownicze $t(4;14)$ i 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 Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) chorzy z $t(4;14)$ stanowią grupę o rokowaniu pośrednim, ale nie złym, chociaż należy wspomnieć, że w najnowszej rewizji klasyfikacji mSMART, która jest aktualizowana zrezygnowano z wydzielenia grupy o ryzyku pośrednim, a $t(4;14)$ została włączona do zmian związanych z gorszym rokowaniem. Podobny podział został również zaproponowany przez ekspertów IMWG.

W wielu światowych ośrodkach można obecnie zauważyć tendencję do rozszerzania zakresu badań FISH o dodatkowe aberracje, szczególnie przy próbach stosowania nowatorskich programów terapeutycznych. W Klinice Mayo u nowodiagnozowanych chorych na szpiczaka plazmocytozowego do panelu podstawowego FISH dodano sondy znakujące gen *TP73* (1p36.3), obszar 1q21, centromery chromosomów 3, 7, 9 i 15 oraz gen *MYC* (8q24). Z drugiej jednak strony, wobec postępu leczenia, niektóre z wcześniej wykonywanych oznaczeń tracą w pewnej mierze znaczenie rokownicze, a zmodyfikowany system międzynarodowej klasyfikacji prognostycznej (R-ISS) bierze pod uwagę jedynie $del(17p)$, $t(4;14)$ i $t(14;16)$. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami IMWG ocena cytogenetycznych czynników ryzyka powinna być rutynowo badana, mimo, że obecnie międzynarodowe zalecenia NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) i ESMO nie proponują odrębnych zaleceń terapeutycznych dla grupy chorych dużego ryzyka cytogenetycznego. W Polsce wprowadzenie produktów rozliczeniowych NFZ dla badań genetycznych umożliwiło finansowanie badań cytogenetycznych stąd ocena ryzyka cytogenetycznego powinna być wykonywana u każdego chorego przed rozpoczęciem leczenia.

Przedstawiony obok algorytm diagnostyczny (Ryc. 1. A. **Badanie podstawowe**), pozwala na szybkie wykrycie obecności aberracji, najsilniej wpływających na dalsze postępowaniu terapeutycznym. W Etapie I końcową ocenę ryzyka cytogenetycznego uzyska około połowa

pacjentów, podczas gdy pozostali będą wymagać dalszej diagnostyki. W Etapie II będzie zakończone spreycyzowanie partnera rearanżacji *IGH* u kolejnych ~20% pacjentów, wykazujących rearanżacje genu *FGFR3*. Etap III wyłoni grupę przypadków z rearanżacją *MAF* (około 5-7%), zaś pozostali będą w większości należeć do grupy o rokowaniu standardowym. W tej ostatniej grupie można kontynuować dalszych badania FISH, dla bardziej precyzyjnej oceny ryzyka cytogenetycznego. W wybranych polskich laboratoriach cytogenetycznych można wykonać wieloskładnikowe badania techniką FISH jak i szczegółową ocenę kariotypu komórek plazmatycznych w szpiczaku (Ryc. 1. B. **Badanie rozszerzone**).

Dla końcowego efektu równie istotne są tu zarówno prawidłowe pobranie materiału do badania, zastosowanie właściwej techniki badania FISH, jak i odpowiedzialna interpretacja uzyskanych wyników. Zalecenia międzynarodowych grup ekspertów jasno określają parametry materiału poddawanego ocenie cytogenetycznej, rekomendowane techniki, a także wytyczne dla interpretacji rezultatu badania (Tab. IX).

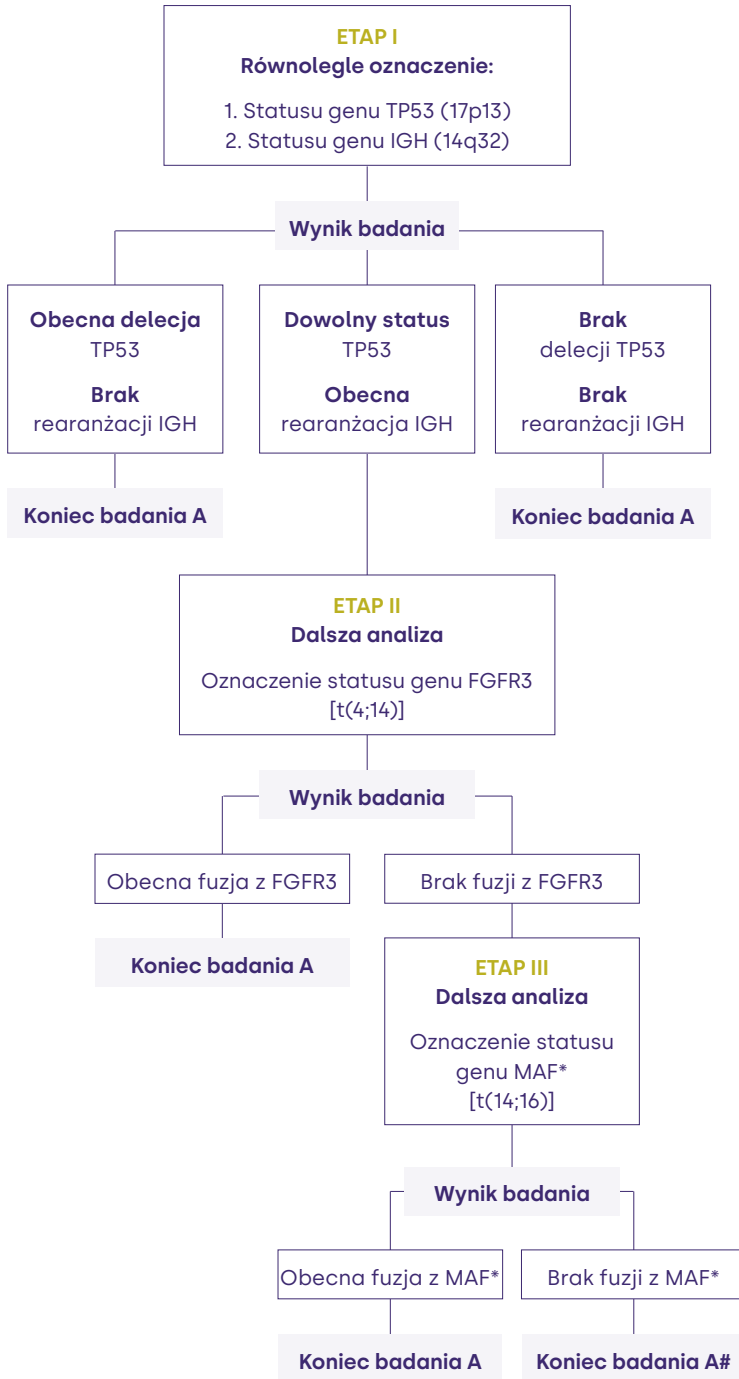
Ocena zaawansowania i czynniki rokownicze

W ocenie rokowania w szpiczaku plazmocytozowym wykorzystuje się wiele klinicznych i laboratoryjnych wskaźników o różnej wartości prognostycznej.

Klasyfikacja zaawansowania szpiczaka plazmocytozowego wg Duriego i Salmona z roku 1975 oceniała masę nowotworu, w oparciu o badanie stężenia hemoglobiny, wapnia, białka monoklonalnego w surowicy i zmiany osteolityczne w kościach. Klasyfikacja ta jest coraz rzadziej stosowana będąc zastępowaną przez wprowadzoną w 2005 roku klasyfikację Greippa i wsp. znaną jako Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (*International Staging System, ISS*), a obecnie zastępowaną przez zmodyfikowaną Międzynarodową Klasyfikację Prognostyczną (*Revised International Staging System, R-ISS*). Klasyfikacja R-ISS poza dotychczas stosowanymi w skali ISS parametrami: stężeniem $\beta 2$ -mikroglobuliny ($\beta 2$ -M) i albuminy w surowicy wykorzystuje ocenę ryzyka cytogenetycznego (do grupy wysokiego ryzyka zaliczono chorych z $del17p$, $t(4;14)$ i $t(14;16)$ oraz stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) (Tab. X).

A. Badanie podstawowe FISH z minimalnym zestawem sond DNA

B. Badanie rozszerzone FISH z optymalnym zestawem sond DNA (uzupełnie: Kariotyp)



ETAP I Badanie FISH w kierunku oceny:	Etap II (opcjonalnie) Pełna analiza KARIOTYPU z uwzględnieniem cech:
delecja TP53 = del(17)(p13)	del(17)(p13)
rearanżacja IGH	aberracje 14q32 (różne translokacje)
fuzja IGH-FGFR3 = t(4;14)	aberracje chromosomu 1 (1p/1q)
fuzja IGH-MAF = t(14;16)	delecja/monosomia chromosomu 13
fuzja IGH-MAFB = t(14;20)	kariotyp prawidłowy
Status 1p/1q (powielenie 1q21)	trisomie chromosomów nieparzystych
fuzja IGH-CCND1 = t(11;14)	kariotyp hypodiploidalny
rearanżacja MYC (8q24)	
delecja DLEU1 = del(13)(q14)	
liczba kopii chromosomów nieparzystych (5, 9, 15)	

Ryc. 1. Ocena cytogenetycznych cech rokowniczych w szpiczaku plazmocytowym. A. Badanie podstawowe: FISH z minimalnym zestawem sond DNA. Algorytm diagnostyczny. B. Badanie rozszerzone: FISH z optymalnym zestawem sond DNA (uzupełnienie: Kariotyp)

Fig. 1. Evaluation of cytogenetic prognostic features in plasma myeloma. A. Basic study: FISH with minimal set of DNA probes Diagnostic algorithm. B. Extended study: FISH with optimal set of DNA probes (supplement: Kariotyp)

* MAF – używane synonimy: MAFC, c-MAF

w razie potrzeby możliwe wykonanie badania rozszerzonego, rozszerzonego, dla zidentyfikowania partnera IGH w translokacji

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

Table IX. Technical requirements for material and FISH methodology in cytogenetic diagnostics of multiple myeloma

Material	Metoda
<ul style="list-style-type: none"> Do badania cytogenetycznego należy przeznaczyć pierwszą porcję nierozcieńzonego szpiku kostnego (1-2 ml) z zajęciem nowotorowym 	<ul style="list-style-type: none"> Analiza wzoru znakowania FISH w komórkach plazmatycznych
<ul style="list-style-type: none"> Niezbędne jest pobranie komórek nowotworowych przed rozpoczęciem leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> Rekomendowane są metody diagnostyki FISH z równoczesną identyfikacją komórek plazmatycznych (znakowanie plazmocytołów, sortowanie, separacja immunomagnetyczna). <ul style="list-style-type: none"> dla oceny każdej aberracji należy zanalizować minimum 100 jąder interfazowych zidentyfikowanych plazmocytołów każdorazowo ocenę powinien potwierdzić drugi diagnosta
<ul style="list-style-type: none"> Pobraną próbkę należy dostarczyć do laboratorium w możliwie najkrótszym czasie, w heparynowanym naczyniu (heparyna litowa). 	<ul style="list-style-type: none"> Analiza FISH bez uprzedniej identyfikacji plazmocytołów jest dopuszczalna tylko przy wysokim odsetku plazmocytołów w próbce (>30%) <ul style="list-style-type: none"> dla każdej aberracji należy zanalizować minimum 500 jąder interfazowych
<ul style="list-style-type: none"> Maksymalny czas przechowywania próbki: 24 godziny w warunkach chłodniczych. Nie zamrażać, nie wystawiać na działanie wysokich temperatur 	<ul style="list-style-type: none"> Sondy FISH używane do oznaczenia powinny posiadać certyfikat CE-IVD.
<ul style="list-style-type: none"> Poniżej 30% plazmocytołów w szpiku obowiązuje bezwzględny wymóg identyfikacji komórek plazmatycznych przed oceną FISH 	
<ul style="list-style-type: none"> Poniżej 10% plazmocytołów w szpiku badanie FISH jest niemiarodajne 	
<p>W przypadku uzyskania zbyt małej liczby plazmocytołów do oceny, konieczna jest powtórna aspiracja szpiku</p>	

Tabela X. Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytołowego (ISS) i zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytołowego (R-ISS)

Table X. International staging system for plasma cell myeloma (ISS) and Revised international staging system for plasma cell myeloma (R-ISS)

Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytołowego (ISS)

Stadium	Parametr	Mediana czasu przeżycia
ISS 1	β_2 -M < 3,5 mg/l albumina > 3,5 g/dl	62 miesiące
ISS 2	β_2 -M < 3,5 mg/l albumina < 3,5 g/dl lub β_2 -M 3,5-5,5 mg/l	44 miesiące
ISS 3	β_2 -M > 5,5 mg/l	29 miesięcy

Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytołowego (R-ISS)

Stadium	Parametr	Odsetek przeżycia 5-letniego
R-ISS 1	β_2 -M < 3,5 mg/l albumina > 3,5 g/dl brak aberracji wysokiego ryzyka (patrz R-ISS 3) stężenie LDH w normie	82%
R-ISS 2	niespełniający kryteriów R-ISS 1 lub R-ISS 3	62%
R-ISS 3	β_2 -M > 5,5 mg/l i del(17p) i/lub t(4;14) i/lub t(14;16)] lub/i LDH powyżej normy	40%

LITERATURA DODATKOWA/FURTHER READING

Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, i wsp. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Blood* 2007;109:3489-95.

Mikhael JR, Dingli D, Roy V i wsp. 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.

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

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

Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, i wsp.; International Myeloma Working Group. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia* 2014; 28:269-77.

Glitza IC, Lu G, Shah R, Bashir Q, Shah N, i wsp. Chromosome 8q24.1/c-MYC abnormality: a marker for high-risk myeloma. *Leuk Lymphoma* 2015 ;56:602-7

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

Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S i wsp. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015; 33:2863-9

Greipp PR, San Miguel J, Durie B, Ganc I, wsp. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3412-20.

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

IV Diagnostyka obrazowa

Obrazowanie medyczne pozwalające na dokładne określenie obecności i zasięgu zmian litycznych kośćca w przebiegu szpiczaka plazmocytoowego jest niezbędnym elementem wstępnego postępowania diagnostycznego oraz oceny stopnia zaawansowania choroby, jako że zmiany osteolityczne, będące jedną z postaci uszkodzenia narządowego, stanowią wskazanie do niezwłocznego rozpoczęcia terapii.

Choć konwencjonalne badanie radiologiczne stosowane jest u pacjentów ze szpiczakiem od wielu lat i pozostaje ważnym elementem podstawowej diagnostyki, charakteryzuje się ono znacznymi ograniczeniami, których pozbawione są nowe techniki obrazowania (Tab. XI). Wady konwencjonalnej radiografii to: niska czułość detekcji zmian osteolitycznych, trudności w ocenie niektórych obszarów kośćca (miednica, kręgosłup), a także brak możliwości rozróżnienia złamań kręgów wtórnie do osteoporozy od złamań patologicznych w przebiegu szpiczaka.

Aktualnie nowe metody obrazowania- niskodawkowa tomografia komputerowa całego ciała (*whole-body low-dose computed tomography*, WBLDCT), 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.

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 istotne 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. Należy podkreślić, iż poziom narażenia na promieniowanie rentgenowskie w trakcie WBLDCT jest 2- a nawet 3-krotnie niższy w porównaniu ze standardowym badaniem CT. Protokoły WBLDCT mogą być realizowane w oparciu o już istniejące technologie to-

mografii komputerowej, dzięki czemu metoda ta jest szeroko dostępna, przez co stanowi alternatywę dla konwencjonalnych zdjęć radiologicznych we wczesnej diagnostyce i obserwacji kontrolnej pacjentów leczonych na szpiczaka plazmocytoowego.

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 (18F-fluoro-deoksyglukoza, 18F-FDG) świadczących o aktywności choroby. Technika ta jest najskuteczniejszym narzędziem w identyfikowaniu zmian pozaszpikowych. Ponadto, metabolizm w obrębie zmian ogniskowych stanowi czynnik predykcyjny wyniku terapii (PFS i OS) u pacjentów kwalifikujących się do transplantacji szpiku, a także jest punktem odniesienia w ocenie metabolicznej odpowiedzi na zastosowane leczenie. W niektórych przypadkach korzystne jest zastosowanie niestandardowych znaczników. Użycie 18F-FDG może być problematyczne w przypadku obrazowania zmian pozaszpikowych zlokalizowanych w regionach często narażonych na stany zapalne, między innymi w obrębie szyi (migdałki podniebienne). Wówczas korzystne jest zastosowanie innych radioznaczników (np. 18F-fluoro-etyl-tyrozyna, 18F-FET), które w przeciwieństwie do FDG- nie są wychwytywane przez komórki zapalne.

Rezonans magnetyczny wykazuje największą spośród nowych technik obrazowych czułość w ewaluacji ząęcia szpiku kostnego, bez ekspozycji na promieniowanie jonizujące. Podanie środka kontrastowego nie jest potrzebne, ponieważ obrazy MRI cechują się wysoką rozdzielczością w obrazowaniu szpiku. Zmiany ogniskowe uwidocznione w MRI korelują ze standardowymi czynnikami prognostycznymi (w tym cytogenetycznymi) i wynikami leczenia.

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 i trudności logistyczne związane z przeprowadzeniem badania u pacjentów mniej mobilnych, o niższej sprawności fizycznej, ograniczonych przez znacznie nasilone dolegliwości bólowe.

Tabela XI. Zalety i wady technik obrazowania stosowanych w wykrywaniu zmian kostnych w przebiegu szpiczaka plazmocytowego
Table XI. Advantages and disadvantages of imaging techniques for bone lesions detection in multiple myeloma

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

Podsumowując, aktualnie WBLDCT jest zalecana jako metodą z wyboru do wstępnej oceny zmian osteolitycznych na początkowym etapie postępowania diagnostycznego w szpiczaku plazmocytowym. 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. XII). Standaryzacja większości nowych technik obrazowania jest w toku, aczkolwiek ze względu na ich wyższą czułość i rozdzielczość zarówno przestrzenną jak i kontrastową w porównaniu z radiologią konwencjonalną, są już one stosowane w praktyce klinicznej i uwzględniane w rekomendacjach czołowych towarzystw naukowych zajmujących się szpiczakiem plazmocytowym.

Tabela XII. Rekomendacje dotyczące stosowania zaawansowanych technik obrazowych w szpiczaku plazmocytowym

Table XII. Recommendations in advanced imaging techniques in multiple myeloma

Techniki obrazowania	Sugestie stosowania
CT/WBLDCT	<p>Obrazowanie kośćca u pacjentów z bólem kostnym i ujemnym wynikiem konwencjonalnej radiografii</p> <p>Ocena ryzyka wystąpienia złamań patologicznych</p> <p>Obrazowanie trójwymiarowe na potrzeby planowania biopsji pod kontrolą TK i radioterapii</p> <p>Obrazowanie kośćca u pacjentów źle tolerujących długo trwające badania obrazowe</p>
PET/CT	<p>Ocena aktywności choroby na podstawie zmian wewnątrz- i pozaszpikowych</p> <p>Ocena stopnia zaawansowania szpiczaka niewydzielającego</p> <p>Obrazowanie u pacjentów z pojedynczą zmianą typu plazmacytoma celem wykluczenia zmian w innych lokalizacjach.</p> <p>Monitorowanie odpowiedzi metabolicznej na leczenie</p> <p>Prognozowanie czasu przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego</p>
MRI	<p>Ocena zajęcia szpiku kostnego</p> <p>Ocena stopnia zaawansowania szpiczaka niewydzielającego</p> <p>Obrazowanie u pacjentów z objawami neurologicznymi wskazującymi na ucisk rdzenia kręgowego lub korzeni nerwów rdzeniowych</p>

■ LITERATURA DODATKOWA/FURTHER READING

Chrzan R, Jurczyszyn A, Urbanik A. Whole-Body Low-Dose Computed Tomography (WBLDCT) in assessment of patients with multiple myeloma – pilot study and standard imaging protocol suggestion. *Pol J Radiol*, 2017; 82: 356-363.

Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S, i wsp. Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement. *J Clin Oncol*. 2015; 33: 657-64.

Pauleit D, Zimmermann A, Stoffels G i wsp. 18F-FET PET compared with

18F-FDG PET and CT in patients with head and neck cancer. *J Nucl Med*. 2006; 47: 256–261.

Pianko MJ, Terpos E, Roodman GD i wsp. Whole-body low-dose computed tomography and advanced imaging techniques for multiple myeloma bone disease. *Clin Cancer Res*. 2014; 20: 5888-97.

Terpos E, Moulopoulos LA, Dimopoulos MA. Advances in imaging and the management of myeloma bone disease. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 1907-15.

Wolf MB, Murray F, Kilk K, i wsp. 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: 1222-30.

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: Which? When? *Blood*. 2018 Dec 26. pii: blood-2018-08-825356.

V LECZENIE 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 chorzy poniżej ok. 70. roku życia bez współistniejących innych chorób, które wpływają na stan ogólny pacjenta. Tych chorych klasyfikuje się do leczenia mieloablacyjnego (*High Dose Therapy*, HDT) wspomaganego przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych (*auto-Hematopoietic Stem Cell Transplantation*, autoHSCT).

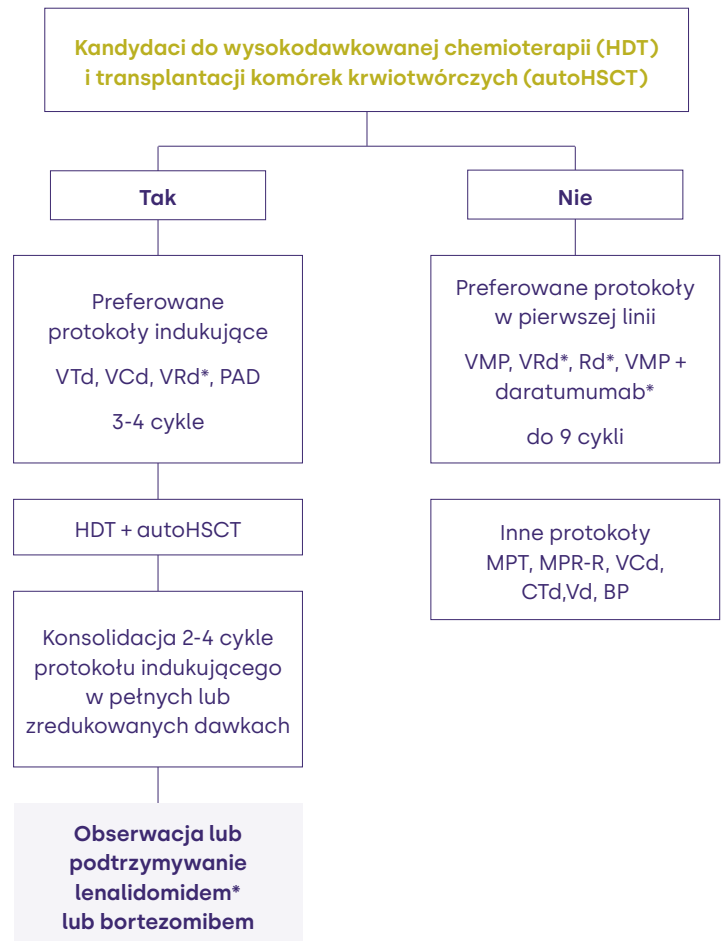
Na **rycynie 2.** przedstawiono algorytm postępowania leczniczego u chorych z noworozpoznanym szpiczakiem.

Leczenie grupy chorych niekwalifikujących się do procedury autoHSCT bazuje na protokołach opartych na melfalanie w małych dawkach z dodatkiem nowszych leków tj.: bortezomibu, talidomidu i lenalidomidu. Protokoły te to: VMP (bortezomib, melfalan, prednizon, **Tab. XIII**) i MPT (melfalan, prednizon, talidomid) i oraz Rd (lenalidomid, deksametazon) lub MPR-R (melfalan, prednizon, lenalidomid). Leczenie z wykorzystaniem lenalidomidu w pierwszej linii leczenia nie jest ciągle refundowane w Polsce. W praktyce klinicznej, w tej grupie chorych używane są też schematy VCD lub VCD-Lite, a niekiedy VTD z redukcją dawek cyklofosfamidu, talidomidu i bortezomibu zależnie od wieku i stanu sprawności ogólnej.

Skuteczność kliniczną dołączenia bortezomibu do schematu MP oceniano u 682 chorych w randomizowanym badaniu fazy III VISTA. W ostatniej publikacji podsumowującej wyniki badania z medianą follow-up wynoszącą 60 miesięcy obserwowano 31% redukcję ryzyka zgonu w przypadku schematu MPV. Obserwowano istotne wydłużenie PFS 30,7 vs. 20,5 miesięcy oraz OS 56,4 vs. 43,1 miesięcy w grupie otrzymującej leczenie według protokołu MPV. Istotnym zagadnieniem jest częstość dawkowania bortezomibu. W oryginalnym protokole VISTA bortezomib podawany był dwa razy w tygodniu przez pierwsze 4 cykle leczenia, a następnie raz w tygodniu. Bazując na doświadczeniach grupy IFM i Mayo Clinic oraz praktyce klinicznej, coraz częściej bortezomib jest podawany raz w tygodniu.

Ryc. 2. Algorytm postępowania leczniczego u chorych z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytowym

Fig. 2. Treatment algorithm for newly diagnosed multiple myeloma patients



- VTd – bortezomib, talidomid, deksametazon;
- VCd – bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon;
- VRd* – bortezomib, lenalidomid, deksametazon;
- PAD – bortezomib, antracyklina, deksametazon;
- VMP – bortezomib, melfalan, prednizon;
- Rd – 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

W odniesieniu do leczenia w schemacie MPV, najczęściej stosowany jest protokół zmodyfikowany przez grupę PETHEMA i ograniczający podawanie bortezomibu dwa razy w tygodniu tylko do pierwszego cyklu leczenia. Co prawda w badaniu porównującym oba schematy MPV (z badania VISTA i PETHEMA) wykazano krótszy PFS w przypadku dawkowania o mniejszej intensywności to nie miało ono wpływu na OS. Badanie FIRST będące najważniejszym badaniem rejestracyjnym dla lenalidomidu w pierwszej linii leczenia było jednym z największych wielośrodkowych, 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 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 grup MPT i Rd18 (mediana PFS wynosiła odpowiednio: 26,0, 21,9 i 21,0 miesiąca; $p < 0,001$). Mediana OS dla chorych Rd wynosiła 58,9 miesiąca, podczas gdy

Tabela XIII. Schematy leczenia osób niekwalifikujących się do transplantacji

Table XIII. Treatment protocols for patients who are not eligible for transplantation

Lek	Dawka	Droga podania	Dni podania	Uwagi
MPV				
Melfalan	9 mg/m ²	p.o.	1-4	Cykle 42 dniowe (9 cykli)
Prednizon	60 mg/m ²	p.o.	1-4	
Bortezomib**	1,3 mg/m ²	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/m ²	p.o.	1-7	Cykle powtarzane co 4 tygodnie (6–12 cykli)
Prednizon	40 mg/m ²	p.o.	1-7	
Talidomid*	100 mg/d.	p.o.	à la longue	
Rd				
Lenalidomid*	25 mg/d	p.o.	1–21	Cykle 28 - dniowe
			1–4	
deksametazon	40 mg/d	p.o.	9–12 17–20	w pierwszych 4 cyklach
deksametazon	40 mg/d	p.o.	1–4 lub 1, 8, 15, 22	w pozostałych cyklach
MPR				
Melfalan	0,18 mg/kg	p.o.	1-4	Cykle 28- dniowe (9 cykli)
Prednizon	2 mg/kg	p.o.	1-4	
Lenalidomid*	10 mg	p.o.	1-21 * po cyklu 9-tym podtrzymywanie do progresji	

* 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., dożylnie może być stosowany jedynie w wyjątkowych sytuacjach

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 odstąpienie 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 nie kwalifikujących 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. 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).

Chorzy kwalifikujący się do autoHSCT powinni otrzymać leczenie indukujące wg protokołów VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon), VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), VRD (bortezomib, lenalidomid, deksametazon) lub PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon) (Tab. XIV). Do procedury autoHSCT kwalifikuje się chorych w wieku < 70 r.ż.

Tabela XIV. Schematy trójlekowe stosowane w leczeniu indukującym chorych kwalifikujących się do transplantacji

Table XIV. Induction protocols for patients who are candidates for transplantation

Lek	Dawka	Droga podania	Dni podania	Uwagi
VTD				
Bortezomib*	1,3 mg/m ²	s.c.	1,4,8,11	
Talidomid**	100-200 mg	p.o.	1-21	Cykle powtarzane co 3 tygodnie
Deksametazon	20-40 mg	p.o.	1,2,4,5,8,9,11,12	
VCD				
Bortezomib*	1,3 mg/m ²	p.o.	1,4,8,11	
Talidomid**	300-500mg/m ²	p.o.	1,8	Cykle powtarzane co 3 tygodnie
Deksametazon	20-40 mg	s.c.	1,2,4,5,8,9,11,12	
PAD				
Bortezomib*	1,3 mg/m ²	s.c.	1,4,8,11	
Dokсорubicyna	4,5-9 mg/m ²	i.v.	1-4	Cykle powtarzane co 4 tygodnie
Deksametazon	20 mg	p.o.	1,2,4,5,8,9,11,12, 17-20	
CTD				
Cyklofosfamid	500 mg/m ² /d	i.v.	1.	Cykle powtarzane co 3 tygodnie
	lub 625 mg/m ² /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.	

* 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.

w dobrym stanie biologicznym. 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 autoHSCT powinni po terapii indukującej otrzymać konsolidację leczenia w postaci melfalanu w dużych dawkach (HDT) i autoHSCT, niezależnie od uzyskanej odpowiedzi po (3*) 4-6 cyklach leczenia indukującego (*-wskazania Mayo Clinic przy użyciu schematu RVD (lenalidomid, bortezomib, deksametazon).

Zgodnie z zaleceniami European Myeloma Network podkreśla się, że protokół indukujący przed autoHSCT powinien zawierać 3 leki. Schematy, które uzyskały największą siłę rekomendacji to: VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon) i PAD (bortezomib, adriamycyna, deksametazon). Połączenie bortezomibu z cyklofosfamidem i deksametazonem (protokół VCD) uzyskało wskaźnik dowodu 2B. 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 okupioną 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.

Wyniki badań wskazują na korzyść przedłużonego leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozy. Wykazano zarówno korzyść leczenia konsolidującego, jak również podtrzymującego. Podejmując decyzję należy wziąć pod uwagę toksyczność leczenia oraz odległe skutki terapii. Leczenie konsolidujące polega na podaniu 2-3 cykli leczenia indukującego po autoHSCT w pełnych lub zredukowanych dawkach (np.: po leczeniu indukującym VTD, autoHSCT można podać VD ograniczając ekspozycję na 2 potencjalnie neurotoksyczne leki).

Podstawą do stwierdzenia reakcji na leczenie jest ustępowanie objawów choroby związanych ze szpiczakiem oraz redukcja monoklonalnych plazmocytozy w szpiku/zmniejszenie rozmiarów guza plazmocytozy z towarzyszącą redukcją ilości białka M w surowicy i moczu (pod warunkiem możliwości pomiaru ilościowego białka M metodą elektroforezy lub immunofiksacji, tzn. w surowicy stężenie ≥ 10 g/l, a w moczu wydalanie ≥ 200 mg/24 h obliczane na podstawie próbki z moczu zagęszczonego).

Dla ułatwienia precyzyjnej oceny skuteczności prowadzonej terapii zaleca się dokonywanie oceny odpowiedzi szpiczaka plazmocytozy na leczenie wg ujednoliconych kryteriów przyjętych przez IMWG w 2006 roku oraz aktualizowanych w 2014 opisujących następujące kategorie odpowiedzi:

- remisja całkowita (CR)
- rygorystyczna remisja całkowita (sCR, stringent CR)
- immunofenotypowa remisja całkowita
- molekularna remisja całkowita
- bardzo dobra remisja częściowa (VGPR)
- remisja częściowa (PR)
- stabilizacja choroby (SD)
- progresja choroby (PD)
- nawrót (relapse) z CR

Szczegółowe kryteria odpowiedzi wg IMWG umieszczono w [tabeli XV](#).

Tabela XV. Definicje odpowiedzi na leczenie wg IMWG dla postaci wydzielających szpiczaka
Table XV. Response to therapy acc. to IMWG for secretory myeloma

<p>Remisja całkowita (<i>complete remission CR</i>):</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ujemna immunofiksacja w surowicy i moczu (2x), • < 5% plazmocytołów w szpiku (nie wymagane powtarzanie biopsji szpiku) • całkowite zniknięcie guzów plazmocytoma w tkankach miękkich
<p>Rygorystyczna remisja całkowita (<i>stringent CR, sCR</i>) - jak w CR oraz:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • prawidłowy współczynnik FLC • nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana immunofluorescencją lub immunohistochemicznie (klonalność: proporcja komórek κ[+]/ λ[+] > 4:1 albo < 1:2, ocena min. 100 plazmocytołów)
<p>Immunofenotypowa remisja całkowita – jak CR oraz:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana metodą cytometryczną (analiza co najmniej miliona komórek oraz użycie co najmniej 4-kolorowej cytometrii)
<p>Molekularna remisja całkowita – jak CR oraz:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana przy użyciu allelo-swoistej polimerazowej reakcji łańcuchowej (ASO-PCR) przy czułości 10⁻⁵
<p>Bardzo dobra remisja częściowa (<i>very good partial remission, VGPR</i>):</p>	<ul style="list-style-type: none"> • białko M wykrywalne w surowicy i moczu immunofiksacją, ale niewidoczne w elektroforezie lub > 90% redukcji białka M w surowicy • białko M w moczu <100 mg/24 h
<p>Remisja częściowa (<i>partial remission, PR</i>):</p>	<ul style="list-style-type: none"> • > 50% redukcji białka M w surowicy • >90% redukcji białka M w moczu 24-h, lub poniżej <200 mg/24-h • jeżeli przy rozpoznaniu były obecne guzy plazmocytoma w tk. miękkich, dodatkowo do w/w kryteriów wymaga się > 50% redukcji ich rozmiaru
<p>Stabilizacja choroby (<i>stable disease, SD</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • nie spełnione kryteria CR, VGPR, PR lub progresji choroby (PD)
<p>Progresja choroby (<i>progressive disease, PD</i>) – wymagane przynajmniej jedno w porównaniu do najlepszej odpowiedzi:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • > 25% wzrostu białka M w surowicy, pod warunkiem, że absolutny wzrost wynosi co najmniej 0,5g/dl • jeżeli białko M nie spadło poniżej 5 g/dl, PD definiuje wzrost o > 1 g/dl • > 25% wzrostu białka M w moczu dobowym pod warunkiem, że absolutny wzrost wynosi powyżej >200 mg/24 h • gdy brak mierzalnego białka M w surowicy i moczu: > 25% wzrostu różnicy stężeń pomiędzy klonalnym łańcuchem w FLC, a łańcuchem nieklonalnym (wartość absolutna wzrostu o minimum > 10 mg/dl) • > 25% wzrostu odsetka plazmocytołów w szpiku (absolutny % wzrostu > 10%) • nowe zmiany kostne lub plazmocytoma w tk. miękkich, albo udokumentowane powiększenie rozmiaru zmian kostnych lub w tk. Miękkich • hiperkalcemia (skorygowany Ca²⁺ w surowicy >11.5 mg/dl lub 2.65 mmol/l) jednoznacznie związana z proliferacją

Remisja całkowita (complete remission, CR):	<ul style="list-style-type: none">• prawidłowy współczynnik FLC 0,26–1,65• < 5% plazmocytołów w szpiku (biopsja 1x)• całkowite zniknięcie guzów plazmocytołoma w tk. miękkich
Bardzo dobra remisja częściowa (very good partial remission, VGPR):	<ul style="list-style-type: none">• >90% zmniejszenie różnicy stężeń pomiędzy klonalnym łańcuchem w FLC, a łańcuchem nieklonalnym• < 5% plazmocytołów w szpiku (biopsja 1x)• całkowite zniknięcie guzów plazmocytołoma w tk. miękkich
Remisja częściowa (partial remission, PR):	<ul style="list-style-type: none">• > 50% zmniejszenie różnicy stężeń pomiędzy klonalnym łańcuchem w FLC, a łańcuchem nieklonalnym• redukcja > 50% rozmiaru guzów plazmocytołoma w tk. miękkich

Z uwagi na niespotykane dotąd wysokie odsetki głębokich odpowiedzi z zastosowaniem nowych leków dodanie kategorii minimalnej choroby resztkowej (*minimal residual disease*, MRD) do oceny ich skuteczności wydaje się uzasadnione. Aktualne rekomendacje IMWG opublikowane w 2016 zostały uzupełnione o określone kategorie odpowiedzi uwzględniające MRD, w Polsce wprowadzenie tych terminów na razie ogranicza się do badań klinicznych. Stosowane obecnie metody oceny MRD wymagają walidacji i standaryzacji zanim będą szerzej stosowane w praktyce klinicznej.

Zastosowanie kryteriów IMWG odpowiedzi na leczenie wymaga potwierdzenia dwoma kolejnymi oznaczeniami białka M w dowolnym odstępie czasu przed sklasyfikowaniem odpowiedzi i rozpoczęciem nowej linii leczenia. Nie wymaga się natomiast powtarzania badań szpiku, a także badań RTG za wyjątkiem konieczności potwierdzenia progresji (PD) przez wykazanie radiologicznej progresji kostnej w porównaniu do stanu wyjściowego w RTG.

W postaciach szpiczaka, w których mierzalne są jedynie wolne łańcuchy lekkie w surowicy (choroba łańcuchów lekkich; FLC>100mg/l), stosuje się kryteria odpowiedzi wg IMWG dla kategorii odpowiedzi PR, VGPR oraz CR jak w [tabeli XVI](#).

W szpiczaku niewydzielającym, ze względu na niemierzalne białko M w surowicy i moczu i niemierzalne FLC (<100mg/l), IMWG nie sformułowało definicji odpowiadającej kategoriom CR; sCR; VGPR, możliwe jest więc stosowanie jedynie pojęcia odpowiedzi częściowej PR:

- > 50% redukcja plazmocytołów w szpiku (przy założeniu że rozpoznanie oparto na obecności > 30% plazmocytołów w szpiku)
- jeżeli przy rozpoznaniu były obecne guzy plazmocytołomaw tk. miękkich, dodatkowo do w/w kryteriów wymaga się > 50% redukcji ich rozmiaru

Rozpoznanie nawrotu szpiczaka dotyczy sytuacji klinicznej chorego i nie jest stosowane wprost do obliczania TTP i PFS (do obliczania TTP i PFS obowiązują kryteria PD). Wymaga 2-krotnego pomiaru (głównie pomiaru białka M) wykonanego w dowolnym odstępie czasu przed sklasyfikowaniem jako nawrót i wprowadzeniem nowej linii leczenia. Zdefiniowane przez IMWG kategorie nawrotu szpiczaka ujęte zostały w [tabeli XVII](#).

Nawrót (relapse)	<ul style="list-style-type: none">wystąpienie progresji (PD) u chorego, który uzyskał uprzednio odpowiedź na leczenie (nawrotowy szpiczak), gdy brak kryteriów nawrotowego i opornego szpiczaka (<i>relapsed and refractory myeloma</i>)
Nawrót z CR (relapse from CR) – pojęcie stosowane wyłącznie do obliczania DFS; wystąpienie co najmniej 1 z następujących objawów	<ul style="list-style-type: none">pojawienie się białka M w surowicy lub moczu, w immunofiksacji albo elektroforezie (np., ślad)zwiększenie plazmocytów w szpiku > 5% (dla innych kategorii nawrotu wymagane minimum 10%, podobnie jak w progresji)wystąpienie jakiegokolwiek innego objawu progresji (np. nowy plazmocytoma, nowe ognisko osteolizy, hiperkalcemia)nawrotowy i oporny szpiczak (<i>relapsed and refractory myeloma</i>)nawrót choroby w czasie terapii ratunkowej progresja w ciągu 60 dni od ostatniego leczenia
Nawrót kliniczny – definiowany tylko dla celów klinicznych, niestosowany do analizy statystycznej; min. 1 jeden objaw kliniczny choroby +/- obj. CRAB	<ul style="list-style-type: none">nowe zmiany kostne lub guzy plazmocytoweznamiennie powiększenie rozmiarów istniejących plazmocytoma lub zmian kostnych, tj. powiększenie o 50% (ale min. o 1 cm) łącznej sumy iloczynów przekątnych mierzalnych zmianhiperkalcemia (> 11,5 mg/dl) [2,65 mmol/l] obniżenie hemoglobiny o > 2 g/dl [1,25 mmol/l] zwiększenie kreatyniny o > 2 mg/dl [177 mmol/l +]

LITERATURA DODATKOWA/FURTHER READING

Palumbo A, Brinchen S, Caravita T, i wsp. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:825-31.

Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, i wsp. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood* 2011;118:1239-47.

San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, i wsp. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906-17.

Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, i wsp. FIRST Trial Team. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med* 2014;371:906-17

Palumbo A, Hajek R, Delforge M, i wsp. MM-015 Investigators. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1759-69.

Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, i wsp. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2014;99:232-42.

Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, i wsp. International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467-73.

Dimopoulos MA, Moulopoulos LA, Maniatis A, i wsp. Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. *Blood* 2000;96:2037-44.

Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF I i wsp. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 587-600.

Kumar S, Paiva B, Anderson KC i wsp.. IMWG consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17:e328-e346.

Anderson K. Should minimal residual disease negativity be the end point of myeloma therapy? *Blood Advances* 2017;1:517-521.

Kumar SK, Callander NS, Alsina M i wsp. Multiple Myeloma, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017; 15: 230-269.

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

Durie BG, Hoering A, Abidi MH i wsp. 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.

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: 1267-76.

VI TRANSPLANTACJA KRWIOTWÓRCZYCH KOMÓREK MACIERZYSTYCH

TERAPIA WYSOKODAWKOWANA (HDT) WSPOMAGANA TRANSPLANTACJĄ AUTOLOGICZNYCH MACIERZYSTYCH KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH (AUTOHSCT)

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 (autoHSCT) jest standardem postępowania u chorych na SzP spełniających określone kryteria kwalifikacji.

KWALIFIKACJA DO AUTOHCT

1. Wiek: umownie do ok.70 lat. Decyduje jednak stan biologiczny, wobec czego nie ma ściśle ustalonej górnej granicy wieku metrykalnego.
2. Stan sprawności wg 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. XVIII). Minimalna liczba komórek CD34+ przewidzianych do pojedynczej procedury autoHSCT to 2×10^6 /kg m.c., a do podwójnej procedury - 5×10^6 /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 (n.p. 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 powalałyby na określenie optymalnego czasu poboru komórek do autoHSCT. 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. AutoHSCT daje szansę uzyskania odpowiedzi u chorych z opornością choroby.

RODZAJ HDT. PODWÓJNA AUTOHCT

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 autoHSCT 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 autoHCT 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 autoHSCT należy stosować po 3-4 miesią-

cach od pierwszej procedury. Decyzja odnośnie tandemowej autoHCT 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 autoHSCT w przypadku progresji.

TRANSPLANTACJA ALLOGENICZNYCH MACIERZYSTYCH KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH

Transplantacja allogenicznych komórek krwiotwórczych (alloHSCT) od dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego jest uważana 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 (RIC) wiąże się z lepszą tolerancją ale i większym ryzykiem progresji. Można stosować RIC-alloHSCT poprzedzone mieloablacyjnym autoHSCT. Aktualne rekomendacje preferują auto/alloHSCT nad alloHSCT, jednak 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 chorych młodszych, 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 fludarabiną. Intensywność leczenia powinna być dobrana indywidualnie, zależnie od stadium choroby i stanu biologicznego pacjenta.

Tabela XVIII. Schematy mobilizacyjne

Table XVIII. Mobilization protocols

Lek	Dawkowanie	Dzień stosowania	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
	5-10 µg/kg/d s.c.		(2,4 g/m ²)*	
G-CSF	100 mg/d.	Od dnia 5		
Etopozyd				
Etopozyd	375 mg/m ² /d i.v. (800 mg/m ² /d i.v.)*	1, 2	0,75 g/m ²	10-13
	10 µg/kg/d s.c.		(1,6 g/m ²)*	
G-CSF	40 mg/d	Od dnia 5		
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 DODATKOWA/FURTHER READING

Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, i wsp. 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.

Koreth J, Cutler CS, Djulbegovic B, i wsp. 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

Shah N, Callander N, Ganguly S, i wsp. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma: Guidelines from the ASBMT. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; 21: 1155-66.

Giebel S, Kruzel T, Czerw T, i wsp. 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.

Wood WA, Whitley J, Moore D, i wsp. 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.

Vij R, Kumar S, Zhang MJ, i wsp. Impact of pretransplant therapy and depth of disease response before autologous transplantation for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21: 335-41.

Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J, i wsp. 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: 1913-20.

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

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

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

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

Kharfan-Dabaja MA, Hamadani M, Reljic T, i wsp. 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.

VII LECZENIE PODTRZYMUJĄCE

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/d a *la longue p.o.* do czasu wystąpienia toksyczności, u chorych bez niekorzystnych zmian genetycznych w FISH, zwłaszcza jeżeli nie osiągnięto CR.

LENALIDOMID

Lenalidomid stosowany w podtrzymywaniu wydłuża przeżycie TTP, PFS oraz OS u chorych po autoHSCT, jak też i u chorych starszych. Skuteczność lenalidomidu jest niezależna od głębokości odpowiedzi na autoHSCT czy czynników ryzyka związanych z chorobą. Lek jest dobrze tolerowany, nie wykazuje neurotoksyczności, a pewnym ograniczeniem w leczeniu podtrzymującym po autoHSCT jest mielotoksyczność. Z tego powodu w podtrzymywaniu zaleca się dawki mniejsze niż w leczeniu indukcyjnym: 10 - 15mg/d. 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. Wg bieżących wytycznych NCCN stosowanie lenalidomidu w podtrzymywaniu jest „silnym zaleceniem” (kategoria 1).

BORTEZOMIB

Ze względu na istotną toksyczność neurologiczną stosowanie bortezomibu u chorych uprzednio leczonych talidomidem lub chemioterapią z bortezomibem napotyka na ograniczenia, z kolei 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 autoHSCT. Skuteczną metodą leczenia o małej toksyczności jest stosowanie bortezomibu w podtrzymywaniu 1x w tygodniu podskórnie. Podtrzymywanie bortezomibem 1,3 mg/m²/d s.c. co 1-4 tygodnie można rozważać u wybranych chorych wrażliwych na lek.

LITERATURA DODATKOWA/FURTHER READING

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

Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, i wsp. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma :a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3279-89.

Kumar SK, Callander NS, Alsina M i wsp. 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 i wsp.: Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017; 28(suppl_4):iv52-iv61.

VIII LECZENIE NAWROTOWYCH I OPORNÝCH POSTACI SZPICZAKA

Szpiczak plazmocytowy pozostaje nadal nawrotową i nieuleczalną chorobą. Przebyta terapia usuwając kłony lekowrażliwe, zwalnia zasoby niszy szpikowej dla klonów agresywnych, czemu towarzyszy kumulacja aberracji wywołana niestabilnością genomu, co implikuje konieczność wczesnego stosowania wielolekowych terapii o możliwie najwyższej skuteczności wobec różnorodnych klonów szpiczaka. Zazwyczaj nowe leki stosowane są w różnych kombinacjach z tradycyjnymi lekami cytotoksycznymi, co pozwala na uzyskanie odpowiedzi i wydłużenie PFS u większości pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem. Stosując kombinacje 2-lekowe (talidomid, lenalidomid, bortezomib, pomalidomid + deksametazon albo cytostatyk), można oczekiwać całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR) rzędu 41 - 61%. W przypadku kombinacji 3- i 4-lekowych (inhibitor proteasomów +/- lek immunomodulujący +/- deksametazon +/- cytostatyk) wyniki wielu badań wskazują na większą skuteczność, gdzie co najmniej PR uzyskało 57 – 87 % chorych. Przetłumem w leczeniu chorych opornych/nawrotowych jest wprowadzenie przeciwciał monoklonalnych elotuzumabu oraz daratumumabu. Daratumumab w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem wykazuje nieopisywaną dotychczas skuteczność, z odsetkami odpowiedzi >90% i redukcją ryzyka progresji wobec schematu Rd o 63%.

Ocenę porównawczą skuteczności poszczególnych programów leczenia utrudnia zróżnicowanie badanych grup chorych, podawania przeżycia dla różnych punktów czasowych, a przede wszystkim brak w randomizowanych badaniach bezpośrednich porównań układów leczenia opartych na nowych lekach z różnych klas. Tak więc obecny stan wiedzy nie pozwala jednoznacznie wskazać najlepszego układu chemioterapii ratunkowej. Podstawą doboru leczenia jest zasada stosowania co najmniej 1 leku nowej generacji, w połączeniu z kortykosteroidem i/lub cytostatykiem w układzie, na który nie rozwinęła się oporność i który nie spowoduje nieakceptowalnej toksyczności. Część chorych nie odpowiada na nowe leki, a ci, którzy odpowiedzieli na to leczenie, ponownie mają nawrót choroby albo z czasem stają się oporni na nowe leki. O ile odpowiedź na leczenie pierwszoliniowe u większości chorych nie przekracza 3 lat, to czas jej trwania skraca się po każdym kolejnym nawrocie. Najgorsze

rokowanie mają chorzy z nawrotem opornym na lenalidomid i bortezomib, u których mediany PFS i OS wynoszą odpowiednio tylko 5 i 9 miesięcy.

SZPICZAK OPORNY NA LECZENIE INDUKUJĄCE

Szpiczak pierwotnie oporny na leczenie jest definiowany jako brak przynajmniej minimalnej odpowiedzi (*minimal response*, MR) na wszelkie stosowane terapie. Grupa ta obejmuje zarówno chorych ze stale progresywną chorobą, jak i klinicznie stabilnych, którzy chociaż nie osiągnęli przynajmniej MR, to jednocześnie nie wykazują ani istotnych zmian w białku monoklonalnym, ani objawów klinicznych progresji.

Podstawą decyzji terapeutycznych jest ocena, czy chorzy mogą być kandydatami do chemioterapii wysokodawkowej (*high dose therapy*, HDT) wspomaganej autoHSCT (grupy „fit” lub „go-go”). Częstość odpowiedzi u chorych pierwotnie opornych jest szacowana na 70%.

KANDYDACI DO HDT

Pacjenci z chorobą oporną, ale stabilną klinicznie powinni być kwalifikowani do leczenia HDT z autoHSCT, które pozwala przełamać oporność. Z reguły zaleca podanie leczenia cytoredukującego przed HDT, które powinno być dobierane z uwzględnieniem stopnia naciekania szpiku, chorób współistniejących i toksyczności poprzedniej terapii. Brak jest porównania odnośnie wyboru optymalnej terapii indukującej w tej grupie chorych. Pacjenci z chorobą progresywną powinni być kwalifikowani do leczenia w badaniach klinicznych. Należy zwrócić uwagę na takich chorych już w trakcie pierwszoliniowego leczenia, gdyż często mają rokowniczo negatywne cechy genetyczne. Ważne jest, aby takich pacjentów zidentyfikować wcześniej i optymalizować leczenie, unikając nieskutecznych programów powodujących toksyczne następstwa. Ważne jest monitorowanie białka Bence-Jonesa w moczu dla uniknięcia uszkodzenia nerek, a u pacjentów ze znaczną proteinurią (>1 g/dobę) należy unikać stosowania związków platyny.

Jeżeli nie ma możliwości leczenia w badaniu klinicznym należy stosować schematy oparte na bortezomibie, jeśli pacjenci otrzymywali talidomid jako część leczenia indukującego. Jeśli nie otrzymywali wcześniej talidomidu, to można rozważyć podanie CTD-PACE,

DT-PACE lub VDT-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid i etopozyd) w przypadku szczególnie agresywnych postaci choroby. Alternatywą może być ESHAP, DHAP, EDAP albo inna terapia ze związkami platyny, wykorzystana także jako mobilizacja. Programy z lenalidomidem są wskazane u pacjentów z zaawansowaną polineuropatią (>2 stopnia). Po uzyskaniu cytoredukcji należy dążyć do konsolidowania odpowiedzi za pomocą wysokodawkowej chemioterapii.

PACJENCI NIEKWALIFIKUJĄCY SIĘ DO HDT

Choroba, która nie odpowiada na leczenie pierwszoliniowe, może niekiedy być stabilna klinicznie bez progresji przez dłuższy czas. W takiej sytuacji chorzy nie wymagają eskalacji leczenia, tylko rozważnego monitorowania. Dla pacjentów nietolerujących talidomidu lub opornych na ten lek, rekomendowane są programy z alternatywnym nowym lekiem, zwłaszcza z bortezomibem, np. VMP, jeżeli w pierwszoliniowym leczeniu stosowano CTD. Dla chorych otrzymujących w pierwszej linii VMP i z polineuropatią stopnia >2, zaleca się układy z lenalidomidem lub z bendamustyną. Potencjalną alternatywą, dotychczas bez refundacji w Polsce, są karfilzomib, elotuzumab, daratumumab i iksazomib zarejestrowane przez EMA w latach 2015-16 w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem do leczenia chorych, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia, a także pomalidomid zarejestrowany przez EMA w 2013 r. do stosowania w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów z nawrotowym i opornym SzP, u których stosowano uprzednio, co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby. W tej grupie chorych może być również stosowany panobinostat zarejestrowany w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem. Innym nowym lekiem zarejestrowanym do leczenia chorych opornych/nawrotowych w połączeniu z Vd jest daratumumab. Możliwe jest również stosowanie schematu dwulekowego karfilzomib z deksametazonem. Schemat Kd ulega obecnie modyfikacji na wygodne podawanie karfilzomibu raz w tygodniu, co zostało zatwierdzone przez FDA w 2018 na podstawie wyników badania ARROW.

U chorych otrzymujących, co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący możliwe jest stosowanie pomalidomidu w połączeniu z deksametazonem (PomDex), który od 1 listopada 2018 roku dostępny jest dla polskich pacjentów ramach programu lekowego. Uzyskiwane odsetki odpowiedzi na schemat Pom/Dex wyniosły ok 30-40%.

Znacznie lepsze efekty można uzyskać dodając do schematu PomDex trzeci lek, np.: bortezomib lub cyklofosfamid. Uzyskiwane odsetki odpowiedzi ulegają niemal podwojeniu. Najlepsze efekty uzyskano w badaniach oceniających schematy trójlekowe w oparciu o PomDex z wykorzystaniem nowych przeciwciał monoklonalnych (zarówno skierowanych przeciwko CD38, jak i SLAMF7) lub nowych leków takich jak np.: karfilzomib, iksazomib.

Chorzy po co najmniej trzech liniach leczenia zawierającego inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący lub u chorych podwójnie opornych na inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący mogą być leczeni daratumumabem, przeciwciałem monoklonalnym anty-CD38 zarejestrowanym przez FDA w 2015 a przez EMA w 2016 roku.

Dynamicznie rozwijającą się formą leczenia szpiczaka plazmocytozy jest obecnie immunoterapia. Wiele prowadzonych obecnie badań w grupie chorych z postacią szpiczaka RRMM skupia się na terapiach komórkowych, zwłaszcza na leczeniu genetycznie zmodyfikowanymi limfocytami T z chimerycznym receptorem (*chimeric antigen receptor*, CAR). Komórki CART skierowane mogą być przeciwko antygenom obecnym na komórkach szpiczaka jak np. BCMA (ang. *B cell maturation antigen*) czy CD138. Badania z komórkami CART są nadzieją dla dużej grupy chorych z RRMM na uzyskanie remisji po wielu liniach wcześniejszego leczenia. Obecnie terapia ta wymaga udoskonalenia, gdyż jest obciążona dużym ryzykiem ciężkich powikłań i może być stosowana tylko w bardzo wyspecjalizowanych ośrodkach.

W trakcie badań są przeciwciała anty-PD-1 skierowane przeciwko białku programowanej śmierci komórkowej (*programmed cell death protein*, PD-1). PD-1 (CD279) jest przezbłonowym białkiem, którego ekspresję stwierdza się na komórkach T i B, komórkach mieloidalnych i prezentujących antygen. PD-1 wiąże się z dwoma ligandami PD-L1 oraz PD-L2. W warunkach fizjologii oś PD-1/PD-L1 utrzymuje równowagę między aktywacją i ekspansją limfocytów T, a ich immunologiczną tolerancją. Blokowanie PD-L1 poprawia odpowiedź przeciw nowotworową pobudzając komórki efektorowe i zapobiegając ich ucieczce spod nadzoru immunologicznego. Uważa się, że oś PD-1/PD-L1 odgrywa ważną rolę w progresji szpiczaka. Stosując inhibitor PD-1 pembrolizumab w dawce 200mg i.v. w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem uzyskano odpowiedź u 76% chorych z RRMM, w tym 23% miało co najmniej VGPR.

ZALECENIA

- wszyscy chorzy powinni być kwalifikowani do leczenia w badaniach klinicznych
- pacjenci bez przeciwwskazań powinni być kwalifikowani do chemioterapii wysokodawkowanej z autoHSCT
- terapia ratunkowa oparta na bortezomibie jest zalecana dla chorych nietolerujących talidomidu lub opornych na ten lek w 1-szej linii, w przypadku oporności na bortezomib chorzy powinni być leczeni schematami z lenalidomidem, ewentualnie z bendamustyną
- chorzy z polineuropatią obwodową stopnia > 2, powinni być leczeni układami z lenalidomidem, ewentualnie z bendamustyną
- chorzy podwójnie oporni powinni otrzymywać leczenie w oparciu o schemat PomDex (pomalidomid+deksametazon).

SZPICZAK NAWROTOWY

Celem leczenia nawrotu szpiczaka jest podobnie jak przy rozpoznaniu uzyskanie kontroli nad aktywnością choroby, regresja objawów i poprawa jakości życia oraz wydłużenie przeżycia. Obecnie nie ma badań porównawczych pozwalających uznać wyższości jednego leczenia nad innym. Wobec tego nie można sformułować jednolitego standardu postępowania w nawrocie szpiczaka i zaleca się zindywidualizowane podejście do chorego w oparciu o ogólne wskazówki.

Niektórzy autorzy nie zalecają powtarzania leczenia, które stosowano przy rozpoznaniu ponieważ sprzyja to rozwojowi oporności, zwłaszcza jeżeli nawrót wystąpił wcześniej. Zastosowanie w nawrocie leczenia opartego na lekach nowej generacji znosi negatywne rokowniczo znaczenie wczesnego nawrotu choroby pod warunkiem użycia alternatywnego leku nowej generacji w stosunku do uprzednich linii leczenia i co do zasady w układzie wielolekowym.

W Polsce obecnie dostępne w refundacji są cztery pierwsze leki nowej generacji: talidomid, bortezomib, lenalidomid oraz pomalidomid, które można zastosować jako leczenie pierwszego jak i kolejnych nawrotów. Wysoce skuteczne jest zwłaszcza skojarzenie inhibitora proteasomu z lekiem immunomodulującym i deksametazonem. W pozostałych przypadkach należy je kojarzyć z kortykosteroidami (z reguły deksametazonem) oraz cytostatykami alkilującymi lub antracyklinowymi, co zwiększa odsetek odpowiedzi na leczenie. Innym dostępnym lekiem w tym wskazaniu jest także

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

Pozostałe najnowsze leki mogą być stosowane zarówno u chorych opornych jak i nawrotowych i zostały omównione wcześniej, a schematy zestawione w tabeli.

Wybór sposobu leczenia nawrotu jest uwarunkowany szeregiem czynników takich jak stan biologiczny, wiek, przebyte leczenie i jego skuteczność, toksyczne następstwa leczenia, czasu utrzymywania się odpowiedzi na ostatnie leczenie, choroby współistniejące, wydolność nerek i szpiku oraz preferencje pacjenta. Wg konsensusu IMWG, jeżeli 1-szy nawrót nastąpił po remisji trwającej ok. 20-24 miesięcy, to wskazane jest powtórzenie leczenia początkowe, natomiast odpowiedź krótsza niż 9-12 mies. wymaga zawsze poszukiwania alternatywnej terapii. Z kolei, wg zaleceń brytyjskich, ponowne zastosowanie leczenia jest celowe, jeżeli leczenie w 1. linii zapewniło remisję trującą >1,5 roku.

Jeszcze do niedawna w Polsce duża część chorych była leczona w 1-szej linii układem CTD +/- HDT/autoHSCT. W leczeniu 1. nawrotu podstawą leczenia powinien być układ z bortezomibem (2- lub 3-lekowy, **Tab XXI.**). Programy oparte na bortezomibie są szczególnie wskazane w przypadkach upośledzenia funkcji nerek i przy zagrożeniu powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi. W razie przeciwwskazań do bortezomibu (np. polineuropatia co najmniej 2. stopnia) podstawą leczenia powinien być lenalidomid +/- deksametazon (Rd). Chorzy u których stosowano w 1-szej linii protokoły leczenia zawierające bortezomib w nawrocie powinni otrzymywać schematy zawierające lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem lub/i bortezomibem.

Pacjenci z nawrotem o przebiegu indolentnym mogą być początkowo leczeni schematami 2-lekowymi z bortezomibem czy lenalidomidem. Pacjenci z agresywnym i wczesnym (< 6 mies. od zakończenia leczenia) nawrotem wymagają zwykle leczenia 3- i 4-lekowego z użyciem nowych leków (VRD, BRD, VTD –jeśli nie był stosowany w 1-linii, czy DT-PACE).

Każdy pacjent z nawrotem odpowiadającym na leczenie, będący w odpowiednim stanie biologicznym,

pozostaje potencjalnym kandydatem do HDT/autoH-SCT. Kwalifikacja do 2. HDT/autoHSCT jest celowa, jeżeli po pierwszej procedurze transplantacyjnej uzyskano odpowiedź trwającą co najmniej 18-24 mies. U chorych z wskaźnikami wysokiego ryzyka lub potwierdzoną klinicznie opornością na leczenie (np. nieskuteczność wcześniejszego leczenia z autoHSCT), którzy są w dobrym stanie biologicznym, należy rozważyć przeszczep allogeniczny.

U chorych niekwalifikowanych do HDT/autoHSCT, w przypadku stosowania bortezomibu lub leków alkilujących, można rozważyć przerwanie terapii po uzyskaniu stabilizacji choroby, aby zminimalizować ryzyko toksyczności, natomiast leczenie oparte o lek immunomodulujący może być stosowane do chwili utraty odpowiedzi lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Nawrót miejscowy bez cech uogólnienia (np. naciek kanału kręgowego), może być leczony miejscową radioterapią, zwłaszcza jeżeli jest to 2-ga lub późniejsza wznowa. Pozwala to na ograniczenie toksyczności i zarezerwowanie chemioterapii do leczenia uogólnionego nawrotu.

Schematy leczenia chorych opornych/nawrotowych podsumowano w tabeli XIX.

Tabela XIX. Schematy leczenia chorych opornych/nawrotowych
Table XIX. Treatment protocols for relapsed/refractory multiple myeloma patients

Lek	Dawka	Droga podania	Dni podania	Uwagi
RD				
lenalidomid	25 mg/d	p.o.	1-21	cykle 28-dniowe
dekametazon	40 mg/d	p.o.	1-4, 9-12, 17-20	w pierwszych 4 cyklach
deksametazon	40 mg/d	p.o.	1-4 lub 1, 8, 15, 22	w pozostałych cyklach
PomDex				
pomalidomid	2-4 mg/d	p.o.	1-21	cykle 28-dniowe
deksametazon	20-40 mg/d	p.o.	1, 8, 15, 22	
→ Leczenie trwa do czasu progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych.				
VD				
bortezomib	1,3 mg/m ² /d	i.v. lub s.c.	1,4,8,11	cykle 21-dniowe
deksametazon	20-40 mg	p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	

ZALECENIA

- Wybór sposobu leczenia nawrotu powinien być dokonany z uwzględnieniem czynników takich jak przebyte leczenie i jego skuteczność, czasu utrzymywania się odpowiedzi na ostatnie leczenie, toksyczne następstwa leczenia, stan biologiczny chorego, wiek, choroby współistniejące, wydolność nerek i szpiku oraz preferencje pacjenta
- Leczenie pierwszego jak i kolejnych nawrotów powinno opierać się na bortezomibie, lenalidomidzie lub pomalidomidzie, albo innych lekach nowej generacji dostępnych w badaniach klinicznych
- Do leczenia nawrotu należy wybrać lek nowej generacji alternatywny w stosunku do uprzednich linii leczenia i co do zasady w układzie wielolekowym z deksametazonem +/- cytostatyk, o ile nie ma przeciwwskazań
- Powtórzenie chemioterapii wysokodawkowej z autoHSCT należy rozważyć, jeżeli po pierwszej transplantacji odpowiedź utrzymywała się >18-24 mies.

Lek	Dawka	Droga podania	Dni podania	Uwagi
RVD				
lenalidomid	25 mg/d	p.o.	1-21	
bortezomib	1 mg/m ²	i.v./s.c.	1, 4, 8, 11	cykle 28-dniowe
deksametazon	20-40 mg/d	p.o.	1-4, 9-12, 17-20	
→ Leczenie trwa do czasu progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych.				
BBD				
bendamustyna	70 mg/m ² /d	i.v.	1, 8	3-4 cykle 28-dniowe, kwalifikacja do autoHSCT
bortezomib	1,3 mg/m ² /d	i.v./s.c.	1, 4, 8, 11	
deksametazon	20 mg/d	p.o.	1-4, 8-11	
BTP				
bendamustyna	70 mg/m ² /d	i.v.	1, 2	do 10 cykli 28-dniowych
talidomid	100 mg/d	p.o.	stosowanie ciągłe	
prednizon	100 mg/d	p.o.	1, 8, 15, 22	
BTd				
bendamustyna	60 mg/m ² /d	i.v.	1, 8, (15)	28-dniowe
talidomid	100 mg/d	p.o.	stosowanie ciągłe	
deksametazon	40 mg/d	p.o.	1, 8, 15, 22	
Elo-RD				
lenalidomid	25 mg/d	p.o.	i.v.	cykle 28-dniowe
deksametazon	40 mg/d	p.o.	1, 8, 15, 22	w tygodniach bez podawania elotuzumabu
deksametazon	8 mg/d	i.v.	1, 8, 15 i 22 przez 2 cykle 1 i 15 od 3. cyklu	w tygodniach podawania elotuzumabu
deksametazon	28 mg/d	p.o.	1, 8, 15 i 22 przez 2 cykle	
elotuzumab	10 mg/kg	i.v.	1 i 15 od 3. cyklu	
→ Leczenie trwa do czasu progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych				
PanoVD				
bortezomib	1,3 mg/m ² /d	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 21-dniowe (cykle 1-8) oraz 42-dniowe (cykle 9-12)
deksametazon	20-40 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)	

Lek	Dawka	Droga podania	Dni podania	Uwagi
KRD				
karfilzomib	20 mg/m ²	i.v.	1, 2, 8, 9, 15, 16	w cyklu 1
karfilzomib	27 mg/m ²	i.v.	1, 2, 8, 9, 15, 16	w cyklach 2-12
karfilzomib	27 mg/m ²	i.v.	1, 2, 15, 16	w cyklach 13-18
lenalidomid				
deksametazon	25 mg/d	p.o.	1-21	cykle 28-dniowe
deksametazon	40 mg/d	p.o.	1, 8, 15, 22	cykle 28-dniowe
EDAP				
etopozyd	100 mg/m ² /d	i.v.	1-4	ciągły wlew 12-godzinny
cisplatyna	25 mg/m ² /d	i.v.	1-4	
deksametazon	40 mg/d	i.v.	1-5	
Ara-C	1,0 g/m ² /d	i.v.	5	500 ml 0,9% roztw. NaCl we wlewie przez 2 h
G-CSF	5 µg/kg/d	s.c.	od 6. do uzyskania bezpiecznej liczby granulocytów	
DT-PACE				
talidomid	400 mg/d	p.o.	stosowanie ciągłe	do objawów nietolerancji
deksametazon	40 mg/d	i.v.	1-4	
cisplatyna	10 mg/d	i.v.	1-4	
doksorubicyna	10 mg/m ² /d	i.v.	1-4	
cyklofosfamid	400 mg/m ² /d	i.v.	1-4	
etopozyd	40 mg/m ² /d	i.v.	1-4	
DT-CE				
talidomid	400 mg/d	p.o.	stosowanie ciągłe	do objawów nietolerancji
deksametazon	40 mg/d		1-4	
cyklofosfamid	400 mg/m ² /d		1-4	
etopozyd	40 mg/m ² /d		1-4	
Ixa-RD				
lenalidomid	25 mg/d	p.o.		
deksametazon	40 mg/d	p.o.		
ikszomib	4 mg/d	p.o.	1, 8, 15	
→ Leczenie trwa do czasu progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych				
Daratumumab				
daratumumab	16 mg/kg	wlew i.v.	co tydzień przez 8 tygodni, następnie co 2 tygodnie (tygodnie 9-24) i co 4 tygodnie (od tygodnia 25. do progresji)	
Puls steroidowy wg Aleksaniana				
deksametazon	2 × 20 mg/d	wlew i.v.	1-4, 9-12, 17-21	

LITERATURA DODATKOWA/FURTHER READING

Laubach J, Garderet L, Mahindra A, i wsp. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia*. 2016; 30: 1005-17.

Dimopoulos M, Spencer A, Attal M i wsp. Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2007; 357: 2123–32.

Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA i wsp. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2015; 372: 142–52.

Pineda-Roman M, Zangari M, i wsp. VTD combination therapy with bortezomib-thalidomide-dexamethasone is highly effective in advanced and refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22: 1419–27.

Richardson PG, Xie W, Jagannath S, Jakubowiak A i wsp.. A phase 2 trial of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed/refractory myeloma. *Blood* 2014; 123: 1461–9.

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

Ludwig H, Kasparu H, Leitgeb C i wsp. Bendamustine-bortezomib-dexamethasone is an active and well-tolerated regimen in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 2014; 123: 985–91.

Kumar S, Lacy MQ, Dispenzieri A i wsp. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation for multiple myeloma poorly responsive to initial therapy. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 161–7.

Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S i wsp.. Treatment of multiple myeloma with high risk cytogenetics: a consensus of the IMWG. *Blood* 2016; 127: 2955-62.

Kumar SK, Callender NS, Alsina M, i wsp. NCCN Guidelines. Insights Multiple Myeloma, version 3.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16: 11-20.

Nijhof SN, van de Donk NWCJ, Zweegman S, Lokhorst HM. Current and new therapeutic strategies for relapsed and refractory multiple myeloma: an update. *Drugs* 2018; 78: 19-37.

D'Sa S, Yong K, Kyriakou C i wsp.. Etoposide, methylprednisolone, cytarabine and cisplatin successfully cytoreduces resistant myeloma patients and mobilizes them for transplant without adverse effects. *Br J Haematol* 2004; 125: 756–65.

Lee C-K, Barlogie B, Munshi N i wsp.. DTPACE: an effective, novel combination chemotherapy with thalidomide for previously treated patients with myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2003; 21: 2732–9.

Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ i wsp. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2016; 387: 1551-60.

Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A i wsp. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2015; 373: 621–31.

Schey S, Brown SR, Tillotson A-L, Yong K, Williams C, Davies F, et al. Bendamustine, thalidomide and dexamethasone combination therapy for relapsed/refractory myeloma patients: results of the MUKone randomized dose selection trial. *Br J Haematol* 2015; 170: 336–48.

San Miguel J, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, 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: 1055–66.

Richardson PG, Hungria VT, Yoon SS i wsp. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: outcomes by prior treatment. *Blood*. 2016; 127: 713-21.

Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H i wsp. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016; 375:1319-1331.

IX ODRĘBNOŚCI W LECZENIU STARSZYCH CHORYCH NA SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO

Analiza zachorowań na szpiczaka plazmocytozy ze względu na wiek wykazuje, że chorzy w wieku 65-74 lata stanowią 28% zachorowań, a w wieku > 75 lat 37%. Oznacza to, że około 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 ($\beta 2M \geq 3,5 \text{ mg / L}$, stężenie albuminy $< 3,5 \text{ g / dl}$,
- Hb $< 10 \text{ g / dl}$, 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 ze względu na kondycję uwzględniający czynniki ryzyka takie jak: wiek, niesprawność i choroby współistniejące (Tab. XX) oraz odpowiednie dawkowanie (Tab. XXI).

PODSUMOWANIE:

- Zastosowanie nowych leków znacznie poprawiło wyniki leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozy nie kwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowanej
- Leczenie osób starszych powinno być dostosowane do kondycji biologicznej i chorób współistniejących
- Głównym celem leczenia starszego 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 DODATKOWA/FURTHER READING

Ludwig H, Bolejack V, Crowley J i wsp. Can multiple myeloma become a curable disease? J Clin Oncol 2010; 28: 1599-605.

Palumbo A, Anderson K : Multiple myeloma,. N Engl J Med 2011; 364: 1046-60.

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: 1267-76.

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

Tabela XX. Treatment algorithm acc. to performance status of multiple myeloma patients

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 (<i>go go</i>)	Mniej agresywne leczenie (<i>moderate go</i>)	Leczenie oszczędzające (<i>slow go</i>)
Bez czynników ryzyka	Przynajmniej 1 z w/w czynników ryzyka	Przynajmniej 1 z w/w czynników ryzyka + niehematologiczne działania niepożądane 700
Poziom dawki 0	Poziom dawki - 1	Poziom dawki - 2

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

Table XXI. Proposed dose reduction according to age and performance status

Aberracja	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 na tydzień d 1,8,15,22 / tygodni
Talidomid	100 mg/d	50 mg/d	50 mg co 2-gi 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
Deksametazon	40 mg/d d 1,8,15,22 / 4 tygodnie	1.0 mg/m ² raz na tydzień	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 2-gi dzień	25 mg/ co 2-gi dzień	12.5 mg/ co 2-gi dzień
Cyklofosfamid	100 mg/d d 1-21 / 4 tygodnie	50 mg/d d 1-21 / 4 tygodnie	50 mg/ co 2-gi dzień d 1-21 / 4 tygodnie

X ZASADY RADIOTERAPII W SZPICZAKU PLAZMOCYTOWYM

Zastosowania radioterapii chorych na szpiczaka plazmocyto-
wego 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 powy-
żej 5 cm należy podać dawkę większą niż 50-55 Gy/T-
stosownie do sytuacji klinicznej.

Pierwotny odosobniony szpiczak plazmocyto-
wy występuje u 10% chorych na szpiczaki z czego 6 -8 % w loka-
lizacji kostnej i 2 – 4 % w umiejscowieniu pozakostnym.
W lokalizacji kostnej choroba obejmuje najczęściej
kręgi i miednicę. Po zastosowaniu radioterapii uzysku-
je się mały odsetek nawrotów miejscowych (4 – 11%),
dziesięcioletni czas wolny od nawrotu choroby wynosi
54% a przeżycia całkowite w tym okresie – 35%. U 50
– 60% chorych dochodzi do transformacji procesu no-
wotworowego w postać szpiczaka plazmocyto-
wego. Ostatnio IMWG wyróżniło dodatkowe postacie pla-
zmocyto- z minimalnym zajęciem szpiku. Do posta-
wienia rozpoznania konieczne jest spełnienie wszyst-
kich 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 plazmocyto-
ma kości z minimalnym zajęciem szpiku ryzyko progresji
do objawowej postaci szpiczaka w ciągu 10 lat wy-
nosi 60%, a w przypadku plazmocyto-
my tkanek 30%. Szpiczaki pozakostne zajmują drogi oddechowe i po-
karmowe a najczęściej: zatoki przynosowe, jamę no-
sową, nosogardło, migdałki, węzły chłonne oraz rza-
dziej płuca, tarczycę, wątrobę, śledzionę, trzustkę,
jądra, gruczoły piersiowe i skórę. Radioterapia daje
lepsze wyniki w porównaniu z odosobnionym szpi-
czakiem kostnym. Do niepowodzeń miejscowych do-
chodzi 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 do-
chodzi do nawrotu choroby.

RADIOTERAPIA RADIKAŁNA IZOLOWANEJ POSTACI SZPICZAKA

Pierwotny odosobniony szpiczak plazmocyto-
wy powinien być traktowany jako drobnokomórkowy no-
wotwór kości. Najczęściej stosuje się techniki radio-
terapii 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 wg lokalizacji
i diagnostyki CT oraz w określonych sytuacjach kli-
nicznych wg MR (np. w szpiczaku zatok obocznych
nosa możliwe jest wtedy rozróżnienie nowotworu od
zmian zapalnych). Obszar i techniki radioterapii planu-
je się podobnie jak w przypadku innych nowotworów
nabłonkowych danej lokalizacji i jak w przypadkach
szpiczaka odosobnionego kostnego. Dawka całkowita
35-50 Gy/T frakcjonowaniem po 1,8 - 2 Gy/T dziennie;
20 – 25 frakcji w okresie 4 – 5 tygodni. Po zakończe-

niu 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. Wg NCCN zalecane dawki to 10-30 Gy. Napromienianie nie tylko powoduje szybkie działanie przeciwbólowe ale także indukuje procesy zablizniające zmiany osteolityczne spowodowane szpiczakiem (występują u większości chorych w 70 – 100%) zapobiegając złamaniom patologicznym i redukując możliwość powstawania nowych zmian nowotworowych. Pod wpływem promieniowania jonizującego w uszkodzonej przez nacieki plazmocytów 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), co stanowi duże zagrożenie złamaniem patologicznym, przed rozpoczęciem radioterapii paliatywnej powinni mieć rozważoną interwencję ortopedyczną – zespolenie gwoździem śródszpikowym lub ewentualnie założenie endoprotezy. W przypadku dokonanych złamań patologicznych wspomagające leczenie ortopedyczne również powinno być uwzględnione przed rozpoczęciem napromieniania. 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. Używając 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 GyT, 8 – 12 Gy/T w 1 frakcji, 6 Gy/T w 1

frakcji = napromienianie 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 okresie czasu, (zwykle 40 – 50 Gy/T, 20 – 25 frakcji po 1,8 – 2,5 Gy/T w okresie 4 – 5 tygodni). Przy zastosowaniu jednoczasowym napromieniania kręgosłupa i podawania 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 naglących – 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 napromienianie frakcjonowane w dłuższym okresie czasu 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, kręgosłup piersiowy, kręgosłup lędźwiowy do poziomu L4, żebra, mostek, kości kończyn górnych, 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. Dobry efekt przeciwbólowy uzyskuje około 80% chorych już po 24–48 godz. Ten sposób radioterapii może być rozpatrywany w leczeniu chorych wykazujących chemiooporność. Napromienianie me-

tołą 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 trójjątkadowymi 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 (nudości, wymioty) są łagodzone przez odpowiednią premedykację: nawodnienie, podanie sterydów i nowocześniejszych środków przeciwwymiotnych.

ZALECENIA

W izolowanej postaci szpiczaka radioterapia jest skuteczną samodzielną metodą dającą chorym wysoką 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 jakość ich życia zmniejszając dolegliwości bólowe i pozwalając w wielu przypadkach uniknąć kalectwa w postaci niedowładów i/lub porażień.

LITERATURA DODATKOWA/FURTHER READING

Catell D, Kongen Z, Donahue B, i wsp. Multiple myeloma of an extremity: must the entire bone be treated? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 117-19.

Mill WB, Graffith R. The role of radiation therapy in the management of plasma cell tumors. *Cancer* 1980; 45: 647-52.

Rades D, Hoskin PJ, Stalpers LJ, i wsp. Short - course radiotherapy is not optimal for spinal cord compression due to myeloma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 1452-57.

Tournier - Rangeard J, Lapeyre M, Graff - Caillaud P, i wsp. 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: 1013-17.

Hodgson DC, Mikhael J, Tsang RW. Plasma cell Myeloma and Plasmacytoma. W: 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, i wsp. 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: 743-45.

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: 343-46.

Yeh HS, Berenson JR. Treatment for Myeloma Bone Disease. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 6279-84.

Ampil FL, Chin HW. Radiotherapy alone for extradural compression by spinal myeloma. *Radiat Med* 1995; 13: 129-31.

Tobias JS, Richards JD, Blackman GM, i wsp. Hemibody irradiation in multiple myeloma. *Radiat Oncol* 1985; 3: 11-16.

Long K, Koenig L, Bruckner T, i wsp. Stability of spinal bone lesions in pta with MM after radiotherapy-a retrospective analysis. *Clin Lymph Myeloma Leuk* 2017; 17: e99-e107.

Rudzianskiene M, Incura A, Rudzianskos V i wsp. Single vs multiple fraction regimens for palliative radiotherapy of MM. A prospective randomized study. *Strahlenther Onkol* 2017; 197: 742-749.

XI 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 wycofała się niewydolność nerek w wyniku terapii z zastosowaniem nowych leków, jest podobna do czasu przeżycia pacjentów z wyjściowo prawidłowym stężeniem kreatyniny i prawidłowym przesączaniem kłębkowym.

Bortezomib nadal pozostaje lekiem z wyboru u chorych na szpiczaka z niewydolnością nerek, aczkolwiek leczenie oparte na talidomidzie i lenalidomidzie może być również korzystne dla tej grupy chorych. Aktualnie w Polsce istnieje możliwość stosowania bortezomibu w ramach katalogu chemioterapii u chorych na szpiczaka zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, w tym chorych z niewydolnością nerek, co umożliwia zastosowanie leczenia zgodnego z ustalonymi na świecie standardami również w tej grupie chorych.

U chorych na NDMM jak i RRMM z niewydolnością nerek, u których nie można zastosować bortezomibu z różnych przyczyn istnieją wskazania do leczenia talidomidem, lenalidomidem lub pomalidomidem (oba ostatnie dostępne jest w ramach programu lekowego NFZ). U pacjentów leczonych lenalidomidem konieczna jest redukcja dawki leku względem klirensu kreatyniny.

Kolejną opcją w leczeniu szpiczaka z niewydolnością nerek może być zastosowanie bendamustyny w połączeniu z bortezomibem i prednizonem (BPV) zarówno u chorych nowo zdiagnozowanych jak i w nawrocie. Podstawę merytoryczną leczenia BPV stanowią badania Pönischa. Autorzy zastosowali bortezomib z bendamustyną i prednizonem u 49 nowo zdiagnozowanych chorych w tym u 15 osób z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek i 15 chorych dializozależnych, uzyskując u 40 chorych > PR i u 23/30 remisję nerkową. W kolejnej pracy BPV zastosowano u 36 chorych na RRMM, z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek oraz chorych wymagających leczenia nerkozastępczego, uzyskując 67% odpowiedzi >PR i 44% odpowiedzi nerkowych. Zastosowanie bendamustyny u chorych świeżo rozpoznanych jest dozwolone w oparciu o wskazania rejestracyjne (ChPL), nato-

miast u chorych opornych lub w nawrocie na podstawie nowych wskazań refundacyjnych opublikowanych przez MZ w maju 2014.

Na uwagę zasługuje również fakt, że stosowanie u chorych na NDMM z dysfunkcją nerek bortezomibu, lenalidomidu i talidomidu w skojarzeniu z wyższymi dawkami deksametazonu było niezależnym czynnikiem krótszego czasu do odpowiedzi nerkowej, chociaż dawka sterydu nie miała bezpośredniego wpływu na uzyskanie odpowiedzi nerkowej. W dobie nowych leków, sterydy pozostają istotnym elementem leczenia chorych na szpiczaka, zwłaszcza z niewydolnością nerek.

Nadal brak jest randomizowanych badań oceniających znaczenie mechanicznego usunięcia neurotoksycznych łańcuchów lekkich w czasie zabiegu plazmaferezy (PE), lub dializy z zastosowaniem filtrów HCO, w skojarzeniu z terapią nowymi lekami. W doniesieniu z Kliniki Mayo, wymiana osocza w skojarzeniu z bortezomibem skutkowałą 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, Bansal i wsp. 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, 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 dotyczących leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozowego przebiegającego z uszkodzeniem nerek, opracowane przez Dimopoulosa i wsp. w oparciu o opublikowane do 2016 roku wyniki badań są następujące:

1. U chorych na szpiczaka nowo zdiagnozowanego z niewydolnością nerek w pierwszej linii leczenia preferowane są schematy oparte na bortezomibie. Leczenie bortezomibem winno być wdrożone bezpośrednio po rozpoznaniu choroby z udokumentowanym uszkodzeniem nerek w przebiegu szpiczaka i daje największe prawdopodobieństwo poprawy funkcji nerek. Podkreślić jednak trzeba, że porównanie bortezomibu z wynikami leczenia lekami immunomodulującymi ma charakter retrospektywny i nadal brak jest badań prospektywnych oceniających skuteczność inhibitorów proteasomu i leków immuno modulujących w aspekcie poprawy funkcji nerek u chorych na SzP.
2. Jeśli istnieją przeciwwskazania do zastosowania bortezomibu, talidomid i lenalidomid u około 50% chorych, zwłaszcza na NDMM, mogą poprawić funkcję nerek, ale czas do uzyskania poprawy jest zazwyczaj dłuższy, a stopień poprawy raczej mniejszy w porównaniu z inhibitorami proteasomu.
3. U chorych na RRMM z niewydolnością nerek wybór leczenia zależy od zastosowanej opcji w pierwszej linii i wyników tego leczenia. Wg IMWG u pacjentów, którzy odpowiedzieli na bortezomib i nie ma przeciwwskazań do jego zastosowania, należy powtórzyć leczenie bortezomibem. Jeśli są przeciwwskazania, rozpocząć leczenie lenalidomidem. U pacjentów opornych na bortezomib z RRMM, zaleca się leczenie lenalidomidem, karfilzomibem lub pomalidomidem.
4. U chorych z NDMM z ostrą niewydolnością nerek, zastosowanie wysokich dawek deksametazonu w czasie pierwszych 2-3 cykli, może skrócić czas do uzyskania poprawy funkcji nerek. Ponieważ skuteczność zestawów trójlekowych w porównaniu z dwulekowymi w indukcji remisji jest udowodniona, zaleca się podanie talidomidu, lenalidomidu lub cyklofosfamidu jako trzeciego leku w zestawie z bortezomibem i deksametazonem.
5. Niewydolność nerek, również u chorych wymagających leczenia nerkozastępczego nie jest

przeciwwskazaniem do HDT i autoHSCT. Chorzy ci, winni być poinformowani o większej toksyczności tej procedury z powodu dysfunkcji nerek.

6. Przeszczepienie nerki można rozważyć 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.

USZKODZENIE NEREK W GAMMAPATI 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 prezentują jednocześnie dysfunkcję nerek z obecnością w nerkach depozytów monoklonalnych immunoglobulin (mlg). 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 nowotworowy lub przednowotworowy klon plazmacytów, który nie jest chorobą lub diagnozą samą w sobie. Jest to heterogenna grupa chorób, nie zawsze powiązana z obecnością mlg 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 wynikiem bądź to depozytów białka monoklonalnego i obejmować kłębki nerkowe, kanaliki, interstitium i naczynia nerkowe (mechanizm bezpośredni), bądź powstaje na skutek zaburzenia drogi dopełniacza przez monoklonalną Ig (mechanizm pośredni). W celu ustalenia właściwego rozpoznania konieczna jest biopsja nerki, biopsja szpiku, badania skriningowe w kierunku monoklonalnych immunoglobulin, oraz ścisła współpraca hematologów i nefrologów.

Podział nefropatii spowodowanych obecnością białka monoklonalnego przedstawiono na [rycinie 3](#).

Podsumowując, MGRS jest 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. 3. Podział nefropatii spowodowanych obecnością białka monoklonal

Fig. 3. . Spectrum of manifestations of nephropathies with monoclonal immunoglobulin deposits

LITERATURA DODATKOWA/FURTHER READING

Kastritis E, Terpos E, Dimopoulos MA. Current treatments for renal failure due to multiple myeloma. Expert Opin. Pharmacother 2013; 14: 1477-95.

Dimopoulos MA, Roussou M, Gkotszamanidou M, i wsp. The role of novel agents on the reversibility of renal impairment in newly diagnosed symptomatic patients with multiple myeloma. Leukemia 2013; 27: 423-29.

Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, i wsp. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. J Clin Oncol 2012; 30: 2946-55.

Pönisch W, Moll B, Bourgeois M, i wsp.. Bendamustine and prednisone in combination with bortezomib (BPV) in the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma and light chain-induced renal failure. J Cancer Res Clin Oncol 2013; 139: 1937-46

Burnette BL, Leung N, Rajkumar SV. Renal improvement in myeloma with bortezomib plus plasma exchange. N Engl J Med 2011; 364: 2365-66.

Gavriatopoulou M, Terpos E, Kastritis E, Dimopoulos MA. Current treatments for renal failure due to multiple myeloma. Expert Opin Pharmacother. 2016; 17: 2165-2177.

Bridoux F, Leung N, Hutchison CA i wsp.. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. Kidney Int 2015; 87:698.

XII 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 proteazom 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 również nowych możliwości leczenia. W lutym 2015r. 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 III i IV 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 x w tygodniu w cyklach 21-dniowych wynosił 6-12 tygodni, przy średniej dawce kumulacyjnej leku 30-45mg/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, którzy byli leczeni 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>23,7kg/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 wczesne rozpoznanie i modyfikacja dawki leków w zależności od stopnia nasilenia polineuropatii wg skali sNCI-CTC (*sensory National Cancer Institute- Common Toxicity Criteria*).

Aktualnie rekomendowane jest podawanie podskórne bortezomibu. Badania Moreau i wsp. wykazały, że odsetek 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 1x 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 XXII. 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 akupunkturę z dobrym efektem.

Tabela XXII. Leczenie bólu neuropatycznego
Table XXII. Treatment of neuropathic pain

Grupa leków	Lek	Dawka
Gabapentynoidy	Gabapentyna	300-1200 mg 3xd
	Pregabalina	75-300 mg 2xd
Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne	Amitryptylina	10-100 mg 1xd
	Nortryptylina	10-100 mg 1xd
	Imipramina	25-100 mg 1xd
Inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i nor epinefryny (SNRI)	Duloksetyna	60-90 mg 1xd
	Wenlafaksyna	75-150 mg 1xd
Leki przeciwpileptyczne	Karbamazepina	100-600 mg 2xd
	Okskarbazepina	150-900 mg 2xd

SNRI – serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors

LITERATURA DODATKOWA/FURTHER READING

Peng L, Ye X, Zhou Y i wsp. Meta-analysis of incidence and risk of peripheral neuropathy associated with intravenous bortezomib. *Support Care Cancer*. 2015; 23: 2813-24.

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

Zheng H, Xiao WH, Bennett GJ. Mitotoxicity and bortezomib-induced chronic painful peripheral neuropathy. *Exp Neurol* 2012; 238: 225-34.

Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S i wsp. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 431-40.

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

Palumbo A, Mina R. Management of older adults with multiple myeloma. *Blood Rev* 2013; 27: 133-42.

Jongen JL, Huijsman ML, Jessurun J i wsp. The evidence for pharmacologic treatment of neuropathic cancer pain: beneficial and adverse effects. *J Pain Symptom Manage* 2013; 46: 581-90.

Smith EM, Pang H, Cirrincione C i wsp. 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: 1359-67.

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

Terpos E, Kleber M, Engelhardt M i wsp.: European Myeloma Network Guidelines for the Management of Multiple Myeloma-related Complications. *Hematologica* 2015; 100: 1254-1266

Beijers AJ, Vreugdenhil G, Oerlemans S S i wsp.: 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.

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.

Wang J, Kyle A, Vidisheva A i wsp.. 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.

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

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

Garcia-Sanz R, Corchete MA, Alcoceba M, i wsp. 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.

XIII

POWIKŁANIA ZAKRZEPOWE

W SzP istnieje wysokie ryzyko powikłań zakrzepowych. Patogeneza tego powikłania jest złożona, można wyróżnić wiele czynników, których współistnienie skutkuje inicjacją wykrzepiania, ale brak jest 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. Zalicza się do nich:

1. Czynniki zależne od szpiczaka:
 - a. nadlepkość
 - 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. stosowane 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, European Myeloma Network w 2015 roku, zaleciła jako profilaktykę zakrzepicy u chorych z jednym lub dwoma czynnikami, aspirynę 100mg/dziennie, 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 wit K (*vitamin K antagonists, VKAs*).

W randomizowanym badaniu Palumbo i wsp., w którym uczestniczyło 84 ośrodków 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 (100mg/d), 8,2% - warfarynę (1,25 mg/d) i 5% - heparynę niskocząsteczkową (enoksaparynę 40mg/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, aspiryna i warfaryna 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 (100mg/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 > 16g/l, niskie stężenie albumin, wysoka leukocytoza, progresja do szpiczaka plazmocytozy, amyloidozy lub zespołu limfoproliferacyjnego, unieruchomienie, przeszłość zakrzepowa personalna 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 > 16g/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 lub z jednym czynnikiem ryzyka (chorzy z niskim ryzykiem), u chorych z 2

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 ŻYLNĄ

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. Chorzy jako profilaktykę otrzymywali aspirynę w dawce 100 mg/dziennie. Badania Stewarta wykazały, 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 w/w leków, aktualnie nie zaleca się ich stosowania u chorych na szpiczaka.

LITERATURA DODATKOWA/FURTHER READING

Falanga A, Russo L, Verzeroli C. Mechanisms of thrombosis in cancer. *Thromb Res* 2013; 131(suppl 1): S59-62.

Undas A, Zubkiewicz-Usnarska L, Helbig G i wsp. Altered plasma fibrin clot properties and fibrinolysis in patients with multiple myeloma. *Eur J Clin Invest* 2014; 44: 557-66.

Carrier M, Le Gal G, Tay J i wsp. 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: 653-63.

Leebeek FW, Kruip MJ, Sonneveld P. Risk and management of thrombosis in multiple myeloma. *Thromb Res* 2012; 129: S88-92.

Zangari M, Fink L, Zhan F i wsp. 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: 228-36.

Leleu X, Rodon P, Hulin C i wsp. 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: 844-51.

Palumbo A, Cavo M, Bringhen S i wsp. 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: 986-93.

Larocca A, Cavallo F, Bringhen S i wsp. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood* 2012; 119: 933-9.

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

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

Za T, De Stefano V, Rossi E i wsp. 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: 673-9.

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

Terpos E, Kleber M, Engelhardt M i wsp.. European Myeloma Network Guidelines for the Management of Multiple Myeloma-related Complications. *Haematologica*. 2015; 100: 1254-66.

Leleu X, Rodon P, Hulin C i wsp.: 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.

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

Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP i wsp.. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015; 373: 1207-1219.

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

XIV LECZENIE CHOROBY KOSTNEJ W PRZEBIEGU SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO

Chorobą kostną w przebiegu szpiczaka plazmocyto-owego nazywa się heterogenny 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 spowodowanym 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 chorych w porównaniu z kwasem kłodronianowym; 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 jednak nie wykazano jego wpływu na czas przeżycia chorych (brak odpowiedniego badania randomizowanego). Natomiast kwas kłodronianowy powinien być stosowany tylko w przypadku, gdy brak 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 wskazane jest ponowne rozpoczęcie podawania bisfosfonianów. Ze względu na brak wystarczających danych obecnie nie

zaleca się rutynowego stosowania bisfosfonianów u chorych ze szpiczakiem niewymagającym chemioterapii (MGUS i tlący się szpiczak plazmocytowy). Jednak niektórzy eksperci zalecają takie leczenie u pacjentów z grup wysokiego ryzyka progresji do objawowego szpiczaka plazmocytoowego.

ZALECENIA SZCZEGÓŁOWE DOTYCZĄCE LECZENIA BISFOSFONIANAMI

1. Zaleca się stosowanie następujących bisfosfonianów:

- kwas zoledronowy 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 klodronowego. 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 klodronowy 1600 mg/dz (2 x 800 mg) p.o. a 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 plazmocytowy), 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 plazmocytowy). 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 odstąpienia

od stosowania tych leków, zależnie od stopnia niewydolności.

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

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

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 mieni kończyn dolnych oraz dysfunkcję zwieraczy. Kompresja rdzenia kręgowego jest stanem nagłym i wymaga pilnego podjęcia następujących działań:

- natychmiastowego rozpoczęcia pulsu wysokich dawek deksametazonu (40mg 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 wyniku i następnie:
 - w przypadku ucisku rdzenia przez masy miękkotkankowe - pilnej miejscowej radioterapii (standardowo dawka 30Gy podana w 10 frakcjach)
 - w przypadku ucisku rdzenia przez struktury kostne pilnego zabiegu odbarczenia neurochirurgicznego

LECZENIE HIPERKALCEMI

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/dziennie. Diureza powinna być utrzymana na poziomie 150–200 ml/godz. Należy wyrównywać współistniejące zaburzeń 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. Dożylnie podanie bisfosfonianu (lekiem z wyboru jest kwas zoledronowy w dawce 4 mg i.v. wlew 15 min). Jeżeli wysokiego stężenia wapnia utrzymywania się po 72 godz. można powtórzyć

dawkę bisfosfonianu. W przypadku współistniejącej niewydolności nerek należy odpowiednio zredukować dawkę bisfosfonianu (preferowane jest stosowanie pamidronianu w dawce 30 mg). W hiperkalcemii przewlekłej – do rozważenia – doustnie kwas kłodronowy (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/dziennie,
 - Jeżeli po zastosowaniu powyższego leczenia nie uzyskano normalizacji stężenia wapnia we krwi obwodowej lub istnieją istotne przeciwwskazania do zastosowania bisfosfonianów (ciężka niewydolność nerek):
 - 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 DODATKOWA/FURTHER READING

Delforge M, Terpos E, Richardson PG i wsp. Fewer bone disease events, improvement in boneremodeling, 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: 372-84.

Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM i wsp. 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: 1989-99.

Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA i wsp. International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2347-57.

Bird JM, Owen RG, D'Sa S i wsp. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2014. http://www.bcsghguidelines.com/documents/MYELOMA_GUIDELINE_Feb_2014_for_BCSH.pdf.

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

XV

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*, ESAs). 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 XXIII.

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.

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

Table XXIII. FDA recommendations for ESA therapy in cancer patients with chemotherapy-associated anemia

Czynnik stymulujący erytropoezę	Dawkowanie ESA	Przy braku odpowiedzi*
Epoetyna α	40 000 j.m. 1 x w tygodniu s.c.	↑ do 60 000 j.m. 1 x w tygodniu s.c.
Epoetyna β	30 000 j.m. 1 x w tygodniu s.c.	↑ do 60 000 j.m. 1 x w tygodniu s.c.
Darbepoetyna α	6,25 μ g/kg m.c. 1x na 3 tygodnie s.c. W praktyce 500 μ g/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. Zwiększenie dawki zalecane jest przez FDA, jednak wg ASCO/ASH, EORTC nie ma przekonujących dowodów na skuteczność takiego postępowania.

2. Stosowanie czynników stymulujących erytropoezę wg ASCO/ASH jest zalecane u pacjentów z niedokrwistością związaną z chemioterapią lub chemioradioterpią, 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. Wg 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 wg FDA przedstawiono w tabeli XXIII.
4. Celem leczenia czynnikami stymulującymi erytropoezę jest uzyskanie stężenia hemoglobiny \leq 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 XXIII.
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 zmniejszenia 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 jedynie dożylna suplementacja żelaza jest skuteczna w leczeniu niedoborów żelaza w czasie stosowania ESA.

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 czerwono-krwinkową. Niedokrwistość czysto czerwono-krwinkowa związana jest z obecnością autooprzeciwciał skierowanych przeciwko epoetynie, przy czym może być również niszczone endogenna erytropoetyna.

POWIKŁANIA INFEKCYJNE

Zaburzenia odporności u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym są związane zarówno z upośledzeniem odpowiedzi immunologicznej w przebiegu samej choroby, jak i stosowanego leczenia przeciwnowotworowego.

Przyczyny zaburzeń odporności w szpiczaku plazmocytowym:

- 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 odsetków komórek supresorowych – min.: Treg (limfocytów T regulatorowych), Breg (limfocytów B regulatorowych), MDSC (komórki supresorowe pochodzenia mieloidalnego);
- neutropenia, która może być wynikiem stosowanej chemioterapii lub radioterapii, jak również leczenia IMiDs czy inhibitorami proteasomów,
- stosowanie wysokich dawek sterydów powodujące zwiększenie ryzyka wystąpienia zakażeń grzybiczych czy *Pneumocystis carini*.

Stwierdzono, iż czynnikami predysponującymi do zwiększenia częstości zakażeń są: starszy wiek, unieruchomienie, chemioterapia, sterydoterapia i niewydolność nerek. Do bakterii najczęściej wywołującymi zakażenia u chorych na SzP należą: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i pałki G (-) ujemne.

Prawidłowa edukacja chorego na temat ryzyka wystąpienia powikłań infekcyjnych, jak i możliwość uzyskania pomocy lekarskiej w ciągu 24 godzin od pojawienia się objawów zakażenia stanowią podstawę skutecznego postępowania u chorych na szpiczaka plazmocytowego ze współistniejącym zakażeniem.

W profilaktyce powikłań infekcyjnych zaleca się u chorych na szpiczaka plazmocytowego stosowanie:

1. Szczepień przeciwko grypie, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* są zalecane, ale nie gwarantują dostatecznej skuteczności u większości chorych.
2. Profilaktyczne stosowanie immunoglobulin nie jest zalecane rytywno, ale może być skuteczne u części chorych z ciężkimi, nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi i hypogammaglobulinemią.
3. Profilaktyczne stosowanie acyklowiru zaleca się u chorych leczonych inhibitorami proteasomów (bortezomib, karfilzomib, iksazomib), daratumumabem, po autoHSCT i u pacjentów z nawracającymi infekcjami wirusem opryszczki.
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 skutczony w leczeniu bólu związanego z polineuropatią.

LECZENIE BÓLU

Ból jest jednym z najczęściej występujących objawów w szpiczaku plazmocytowym, towarzyszący choremu zarówno na początku choroby, jak i w kolejnych jej nawrotach. Ból jest związany głównie z destrukcją tkanki kostnej czy naciekaniem nerwów, ale również może być 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 stopnie lub więcej w skali NRS jest odczuwana przez pacjenta, jako znacząca poprawa. W przypadku braku poprawy chory powinien być skierowany do specjalisty do 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, jak i działania leków przeciwbólowych, skłania do stosowania złożonej terapii obejmującej stosowanie opioidów, blokerów kanału wapniowego, sodowego, trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych czy inhibitorów zwrotnego wychwytu 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 1g co 6 h przy nieznacznym natężeniu bólu.

5. W przypadku występowania ostrego ciężkiego bólu (> 6/10) zaleca się stosowanie podskórne morfiny w celu uzyskania szybkiej kontroli bólu.
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 okscarbazepina) 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 przez co poprawia jakość życia pacjentom i umożliwia im lepsze funkcjonowanie w życiu codziennym w społeczeństwie. Leczenie wspomagające powinno stanowić więc integralną część właściwego postępowania lekarskiego u wszystkich chorych na SzP.

LITERATURA DODATKOWA/FURTHER READING

Aapro MS, Link H. September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents. *Oncologist*. 2008; 13 Suppl 3: 33-6.

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.

Kumar SK, Callander NS, Alsina M i wsp. Multiple Myeloma, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017; 15: 230-269.

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

XVII LECZENIE PALIATYWNE I TERAPIA METRONOMICZNA

Chorzy z tłącą bądź asymptomatyczną postacią szpiczaka (~ 15%) mogą być obserwowani do czasu progresji choroby, która może nastąpić po miesiącach lub latach. Nie rozpoczynanie leczenia pozwoli uniknąć przez pewien czas objawów toksycznych związanych z terapią.

W ostatnich latach rozważa się dla tej grupy chorych rozważenie mniej toksycznego leczenia np. dwufosfoniary, 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 XXI przedstawiono zalecane redukcje 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. Najczęściej stosowanym lekiem jest cyklofosfamid w dawce 50mg zwykle kojarzony z prednizonem 15-20mg, ale może

też być stosowany z nowymi lekami w małej dawce jak lenalidomid 10mg czy bortezomib 1mg/m² raz w tygodniu, podskórnie. Czas do uzyskania odpowiedzi to 2 miesiące. Tę formę leczenia można stosować u chorych zdyskwalifikowanych z leczenia intensywnego lub wykazujących oporność na leczenie. Odsetek odpowiedzi całkowitych po 2 miesiącach obserwuje się u 60% chorych.

LITERATURA DODATKOWA/FURTHER READING

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

Suvannasankha A, Fausel C, Juliar BE i wsp. 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.

Maiti R. Metronomic chemotherapy. *J Pharmacol Pharmacother*. 2014; 5: 186-92.

XVI ZASTOSOWANIE WERTEBROPLASTYKI W NACIEKACH I ZŁAMANIACH KOMPRESYJNYCH KRĘGÓW W PRZEBIEGU SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO

W szpiczaku plazmocyto- wym 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 szyj- no piersiowa i piersiowa oraz wyrównanie lordo- zy lędźwiowej - w połączeniu z bólem miejscowym i korzeniowym doprowadza do upośledzenia funk- cji narządu ruchu. Opasujące bóle klatki piersiowej mogą powodować upośledzenie wentylacji, dpro- wadzając do zmniejszenia pojemności oddechowej płuc, a w zaawansowanych przypadkach do ograni- czenia tolerancji wysiłku oraz do zwiększenia ryzyka infekcji płuc. W zakresie odcinka lędźwiowego krę- gosłupa ból promieniujący do jamy brzusznej skut- kuje niekiedy upośledzeniem łąknienia 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 bada- niach obrazowych i często pacjent z wielopoziomy- mi deformacjami nie odczuwa istotnych dolegliwości, a przeciwnie jednopoziomowe złamanie kompresyjne ze znacznego stopnia deformacją trzonu może powo- dować dokuczliwe dolegliwości bólowe.

Leczenie choroby zasadniczej staje się coraz bar- dziej skuteczne, co powoduje zwrócenie większej uwagi na komfort życia tych pacjentów i koniecz- ność utrzymania sprawności narządu ruchu, w tym jak najlepszego stanu kręgosłupa. Nie zawsze moż- liwe jest naprawienie istniejących już deformacji trzonów, natomiast najważniejszym celem leczenia jest zwalczanie bólu w sposób najmniej inwazyjny i nie powodujący istotnego zaburzenia w prowadze- niu kolejnych cykli chemioterapii. Takim skutecznym leczeniem okazała się przeszko- rna werrebroplastyka (PW) i kyfoplastyka (PK).

WERTEBROPLASTYKA I KYFOPLASTYKA

Wykonanie PW, bądź PK jest wskazane, gdy mamy do czynienia z bólem spowodowanym przez zniekształ-

cenie (złamanie) trzonu kręgu na jednym, lub wielu poziomach. Wg IMWG wskazania do cementowania trzonów w SzM są następujące:

1. silny ból (przekraczający 7/10 oceniany na podstawie Visual Analogue Scale - V.A.S.): 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 V.A.S.): gdy mamy do czynienia ze znaczącym ubytkiem wysokości kręgu i/lub naruszeniem strukturalnej integralności lub stabilności kręgosłupa.

Istotne jest odpowiednio wczesne wykrycie defor- macji trzonu lub/i nacieku i możliwie szybkiego za- reagowania na pojawiający się ból. Opanowanie bólu znacznie podnosi komfort życia i nie stanowi przeszkody we wdrożeniu alternatywnych i uzupeł- niających metod leczenia, takich jak radioterapia i farmakoterapia przeciwbólowa, oraz nie koliduje z systemową farmakoterapią antyszpiczakową. Wer- tebroplastyka może być zastosowana także przed wdrożeniem radioterapii, lub zamiast niej.

PRZECIWWSKAZANIA

Bezwzględny przeciwwskazaniem do wykonania PW jest zupełne zapadnięcie się trzonu kręgu, gdzie nie ma możliwości bezpiecznego umieszczenia igły oraz podania cementu. Rozległy naciek wnika- jący do kanału kręgowego, z destrukcją przekraczającą trzon kręgu, powodujący deficyt neurologiczny także nie kwalifikuje się do PW. Spośród bezwzględnych prze- ciwwskazań ogólnych do najważniejszych zalicza się niewyrównane zaburzenia krzepnięcia, zaawansowa- ną ciążę, infekcję w planowanym miejscu wkłucia.

Destrukcja tylnej ściany kręgu i wnikanie guza do przestrzeni nadoponowej jest względnym przeciw- wskazaniem do PW, jeżeli nie ma deficytu neurologicz- nego. Także zmiany zlokalizowane powyżej poziomu trzeciego kręgu piersiowego, ze względu na trudności anatomiczne stanowią względne przeciwwskazanie do zastosowania metody przeszko- rnej.

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 korzeniowe 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 artyku-

łach są wystarczające dane do rzetelnej analizy wyników leczenia. We wszystkich tych opracowaniach stwierdzono istotne zmniejszenie się bólu, które utrzymuje się ponad rok od pierwszego zabiegu, przy czym nasilenie bólu zmniejsza się średnio o 4,4 punktu w 10. punktowej skali V.A.S.

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 jest efektywną, nieobciążającą, powtarzalną i relatywnie bezpieczną metodą leczenia nacieków i złamań trzonów kręgosłupa u chorych na SzP. Znacząca redukcja bólu i poprawa sprawności i komfortu życia tych chorych pozwala na lepsze prowadzenie leczenia choroby zasadniczej i stosowanie zabiegów usprawniających.

LITERATURA DODATKOWA/FURTHER READING

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

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

Barragan-Campos HM, Vallee J-N, Lo D i wsp. Percutaneous vertebroplasty for spinal metastases: complications. *Radiology* 2006; 238: 354-362.

Cotten A, Dewatre F, Cortet B i wsp. 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.

Anselmetti GC, Manca A, Montemurro F i wsp. Percutaneous vertebroplasty in multiple myeloma: prospective long-term follow-up in 106 consecutive patients. *Cardiovasc.Intervent.Radiol.* 2012; 35: 139-45.

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 i wsp. Medium-term results of percutaneous vertebroplasty in multiple myeloma. *Eur J Haematol.* 2006; 77: 7-13.

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.

XVIII 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 amyloidozą AL, która stanowi 4/5 wszystkich przypadków amyloidoz. W tym typie amyloidozy prekursorami amyloidu są monoklonalne łańcuchy lekkie immunoglobulin produkowane przez patologiczny rozrost plazmocyty w szpiku kostnym lub rzadziej pozaszpikowo. Układowa amyloidozą AL może również występować u chorych spełniających kryteria rozpoznania szpiczaka plazmocytozy (dotyczy to około 10-15% przypadków szpiczaka), a także, znacznie rzadziej, dotyczyć pacjentów z rozpoznaniem makroglobulinemii Waldenströma. Zlokalizowana (miejscowa) amyloidozą 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.

EPIDEMIOLOGIA AMYLOIDOZY AL

Częstość występowania 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 stanowią 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 3b (zaawansowane zajęcie serca) do nawet ponad 10 lat u chorych w stadium 1 leczonych za pomocą autoHSCT.

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 XXIV zestawiono najczęściej zajęte narządy i układy w przebiegu amyloidozy AL. U 1/3 chorych stwierdzane jest zajęcie więcej niż 2 narządów.

Tabela XXIV. Częstość zajęcia narządowego u chorych na AL
Table XXIV. The frequency of attachment organ patients with 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

Amyloidozę AL należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej gdy stwierdza się:

1. kardiomiopatię restrykcyjną potwierdzoną badaniem echokardiograficznym (ECHO) lub badaniem metodą rezonansu magnetycznego (MRI) serca
2. zespół nerczycowy (albuminuria) u chorych nie leczonych z powodu cukrzycy
3. powiększenie wątroby z prawidłowym obrazem jej miąższu w badaniach obrazowych lub zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej
4. neuropatię obwodową lub/i autonomiczną z obecnością białka M w surowicy
5. 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 stwierdzone 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

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 białka prekursorowego amyloidu (tzw. typowanie amyloidu). Najczęściej stosowaną w praktyce klinicznej i wiarygodną w większości przypadków metodą typowania amyloidu jest badanie immunohistochemiczne. Jednak „złotym” standardem typowania, pozwalającym na identyfikację białka amyloidogennego u wszystkich chorych, jest spektrometria mas.

W przypadku podejrzenia amyloidozy AL należy przeprowadzić panel standardowych badań w kierunku obecności białka M w surowicy i moczu, badania w kierunku obecności klonu plazmocytoowego (badanie histopatologiczne i cytometryczne szpiku kostnego - odsetek klonalnych plazmocytoów jest zazwyczaj mniejszy od 10%) oraz badania w kierunku obecności depozytów amyloidu w tkankach (barwienie czerwienią Kongo aspiratu lub bioptatu tkanki tłuszczowej i bioptatu 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. Jednoczesowe 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 plazmocytoowego w szpiku, przemawia za rozpoznaniem amyloidozy AL. Należy jednak pamiętać o możliwości współistnienia MGUS i innego niż amyloidozę AL. typu amyloidozy. Dlatego w niektórych wątpliwych przypadkach niezbędne jest dodatkowe typowanie amyloidu.

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 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 owa patologia 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 amy-

loidozy AL jest w głównej mierze oparta na parametrach oceniających zajęcie serca.

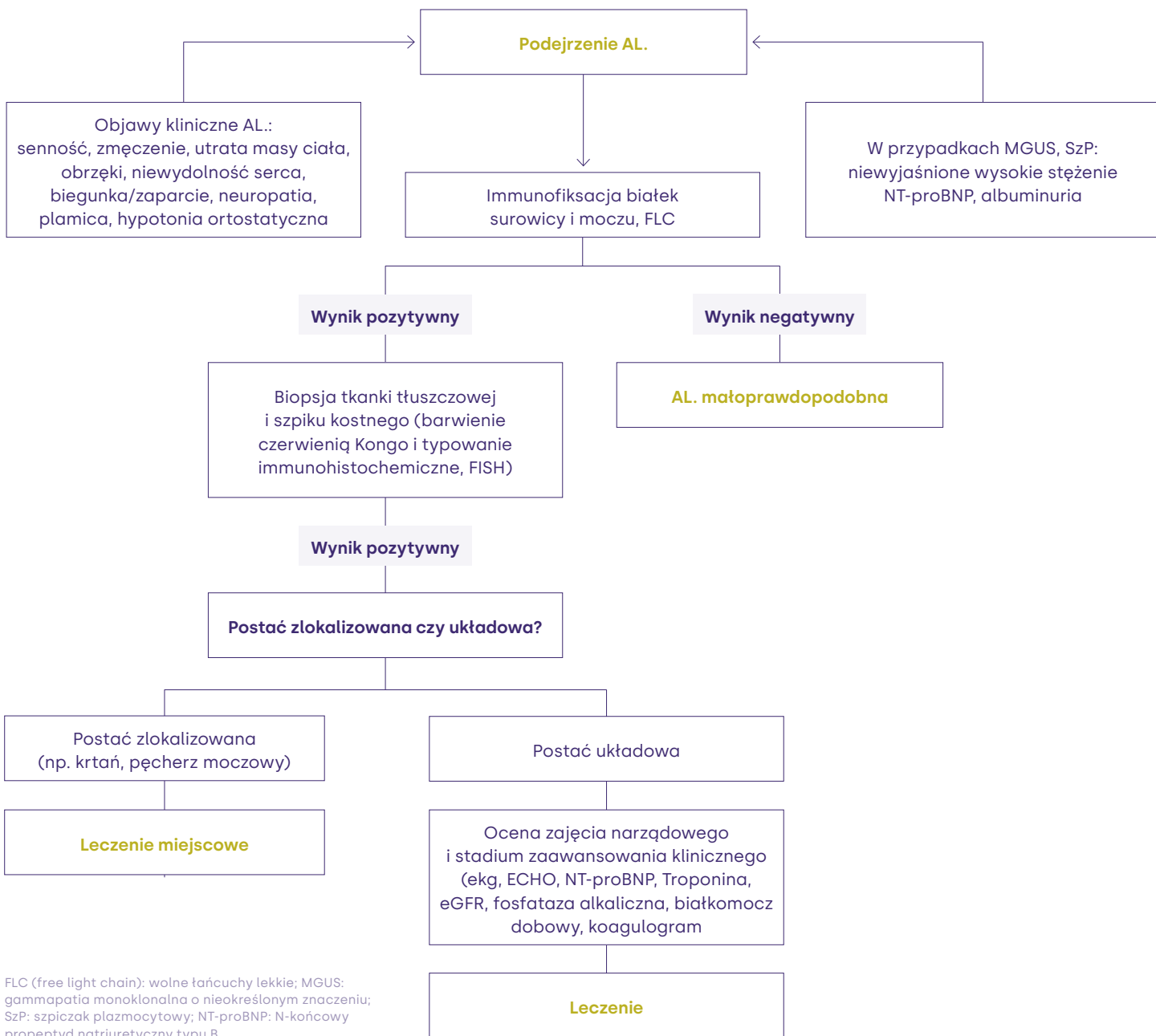
W tabeli XXV zestawiono badania diagnostyczne niezbędne do wykonania przy podejrzeniu AL, natomiast na rycinie 4 przedstawiono algorytm postępowania diagnostycznego u chorych z podejrzeniem AL.

Należy podkreślić, że w części przypadków amyloidozy, szczególnie izolowanego zajęcia narządów takich jak serce, czy nerki, konieczne jest różnicowanie z innymi typami amyloidozy poprzez typowanie amyloidu. Należy brać pod uwagę szczególnie amyloidozę

Tabela XXV. Badania diagnostyczne zalecane do wykonania u chorych w czasie diagnostyki układowej amyloidozy łańcuchów lekkich
Table XXV. Examinations recommended to perform for patients at the time of diagnosis of systemic light chain amyloidosis

Diagnostyka tkankowa	<ul style="list-style-type: none"> • Biopsja tkanki tłuszczowej • Biopsja błony śluzowej dziąsła lub odbytnicy • Biopsja zajętego narządu
Typowanie amyloidu	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie immunohistochemiczne (mikroskopia immunoelektronowa – jeśli jest dostępna) • Spektrometria mas • Analiza DNA
Badania wykrywające klonalne plazmocyty/limfocyty B	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<p>Serce</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stężenie NT-proBNP (lub BNP) • Stężenie troponiny T lub I • Badanie echokardiograficzne serca • Badanie elektrokardiograficzne (dodatkowo badanie metodą Holtera) • Badanie rezonansu magnetycznego (jeśli jest wskazany) <p>Nerki</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dobowa zbiórka moczu na białko • Stężenie kreatyniny w surowicy, klirens kreatyniny <p>Wątroba</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania oceniające funkcję wątroby (szczególnie stężenie fosfatazy alkalicznej) • Badanie ultrasonograficzne wątroby <p>Nerwy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie przewodnictwa nerwowego • Badanie całego ciała oceniające obecność złogów amyloidu • 125I scyntygrafia SAP (jeśli jest dostępna)

Ryc. 4. Algorytm diagnostyczny u chorego z podejrzeniem pierwotnej, układowej amyloidozy łańcuchów lekkich
Fig. 4. Diagnostic algorithm for evaluating patient with suspected AL amyloidosis



transtyretynową typu dzikiego (ATTRwt) powodująca przede wszystkim izolowane zajęcie serca u starszych mężczyzn, dziedziczną amyloidozę transtyretynową (ATTRm) dotyczącą różnych narządów oraz amyloidozę wtórną (AA), powodującą względnie często izolowane zajęcie nerek. Najbardziej dostępną metodą typowania amyloidu jest badanie immunohistochemiczne z zastosowaniem panelu przeciwciał skierowanych przeciwko białkom o potencjale amylo-

idogennym, m.in. łańcuchom lekkim lambda i kappa, transtyretynie (TTR) i surowiczemu białku amyloidu A. Techniką referencyjną, choć dostępną tylko w nielicznych ośrodkach specjalizujących się w leczeniu amyloidozy, jest laserowa mikrodyssekcja fragmentu bioptatu i analiza składu białka amyloidowego za pomocą spektrometrii mas. W diagnostyce ATTRm wykorzystywane jest sekwencjonowanie genu kodującego transtyretynę.

Tabela XXVI. Kryteria rozpoznania układowej amyloidozy łańcuchów lekkich i zespołu POEMS
Table XXVI. Criteria for diagnosis of systemic light chain amyloidosis and POEMS syndrome

Choroba	Kryteria
Układowa amyloidoz łańcuchów lekkich	<p>Wszystkie cztery kryteria muszą być spełnione</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Obecność nieprawidłowości wtórnych do odkładania amyloidu (jak zajęcie nerek, wątroby, serca, przewodu pokarmowego i obwodowego układu nerwowego) 2. Potwierdzenie obecności amyloidu barwieniem czerwienią 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) <p>Około 2-3% chorych na układową amyloidozę łańcuchów lekkich nie spełnia wymaganych kryteriów rozpoznania.</p>
Zespół POEMS	<p>Wszystkie cztery kryteria muszą być spełnione</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Obecność białka monoklonalnego (surowica i/lub moczu), najczęściej łańcuch lekki typu λ 2. Polineuropatia 3. Obecność co najmniej jednego dużego kryterium: <ul style="list-style-type: none"> • zmiany osteosklerotyczne w układzie kostnym, • choroba Castlemana • wysokie stężenie VEGF 4. Obecność co najmniej jednego małego kryterium: <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>Inne objawy: utrata masy ciała, nadmierne pocenie się, nadciśnienie płucne, choroby płuc, skazy naczyniowe, biegunka, niedobór witaminy B12.</p>

KRYTERIA ROZPOZNANIA AMYLOIDOZY AL

W tabeli XXVI zestawiono kryteria rozpoznania AL.

OCENA ZAAWANSOWANIA KLINICZNEGO AL

Stopnie zaawansowania klinicznego wg 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 XXVII.

LECZENIE

Najważniejszym celem współczesnego leczenia amyloidozy AL jest eliminacja produkujących prekursorów amyloidu klonalnych plazmocytów za pomocą schematów chemioterapii i immunoterapii opartych na terapiach stosowanych w szpiczaku plazmocytowym. Należy podkreślić, że wczesne rozpoczęcie leczenia jest kluczowe dla opóźnienia powstania uszkodzeń narządowych i poprawy czasu przeżycia chorych.

W związku z wysokim ryzykiem powikłań chemioterapia amyloidozy AL powinna być prowadzona zgodnie z kwalifikacją chorego do odpowiedniej grupy ryzyka (omówione poniżej), a także, w miarę możliwości, w ośrodku referencyjnym. Skuteczność leczenia należy monitorować według opracowanych kryteriów odpowiedzi hematologicznej i odpowiedzi narządowych – kardiologicznej oraz nefrologicznej (Tab. XXVIII).

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 autoHSCT jest uważana za bezpieczne i skuteczne postępowanie z wyboru. Z uwagi na fakt, że w dawniejszych badaniach klinicznych procedura autoHSCT u chorych na amyloidozę AL była obciążona 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 andydatów do autoHSCT, ale umożliwiło redukcję TRM do poniżej 5%. Z tego względu do grupy niskiego ryzyka zalicza się obecnie chorych w młodszym wieku (zwykle poniżej 65 roku życia), którzy spełniają wszystkie wymienione w tabeli XXIX kryteria kwalifikacji do autoHSCT.

W ramach procedury autoHSCT stosuje się standardowe kondycjonowanie MEL200, podobnie jak w leczeniu szpiczaka plazmocytozy. Zabieg można wykonać bez wstępnej chemioterapii redukującej masę nowotworu z wyjątkiem chorych z wyjściowym odsetkiem klonalnych plazmocytozy szpiku kostnego powyżej 10% przed autoHSCT, u których zaleca się leczenie indukujące w postaci 2-4 cykli chemioterapii opartej na bortezomibie (CyBorD- cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon). Ponadto, w przypadku nieuzyskania CR po autoHSCT należy rozważyć leczenie konsolidujące z zastosowaniem bortezomibu (m.in. BDex, bortezomib, deksametazon) rozpoczynane po 100 dniach od autoHSCT. Zastosowanie autoHSCT 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.

GRUPA POŚREDNIEGO RYZYKA

Do tej najliczniejszej grupy zalicza się około 70% chorych z nowo rozpoznaną amyloidozą AL. Chorzy ci nie kwalifikują się do autoHSCT, ale z uwagi na akceptowalne ryzyko powikłań powinno się u nich prowadzić chemioterapię za pomocą standardowych

schematów w pełnych dawkach (Tabela XXX). Dotychczasowym standardem terapii było leczenie oparte o schemat MDex (melfalan, deksametazon), które z reguły jest dość dobrze tolerowane oraz pozwala na uzyskanie odpowiedzi hematologicznej u 76% pacjentów (w tym 31% CR). Nowszą i obecnie częściej zalecaną opcją terapeutyczną są schematy z bortezomibem, jednak nie powinno się stosować tego leku u chorych z polineuropatią (Tab. XXX). W największej dotychczas opublikowanej grupie 230 chorych z dotychczas nieleczoną amyloidozą AL schemat CyBorDex skutkowało uzyskaniem odpowiedzi hematologicznej u 60% pacjentów (20% CR). Połączenie bortezomibu z melfalanem oraz deksametazonem (BMDex) w randomizowanym badaniu fazy III (NCT01277016) charakteryzowało się wyższym odsetkiem odpowiedzi hematologicznych w porównaniu do MDex (81% vs 57%) (Tab. XXX). Biorąc pod uwagę, że w grupie chorych pośredniego ryzyka znajdują się również chorzy potencjalnie kwalifikujący się do opóźnionej procedury autoHSCT 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. W związku z powyższym sugerowanym protokołem leczenia w tej grupie chorych jest schemat CyBorDex umożliwiający późniejszą mobilizację komórek macierzystych, a także dobrze tolerowany i skuteczny u pacjentów z zajęciem nerek.

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 XXX). 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 (CyBorDex) z uwagi na możliwość uzyskania szybkiego efektu terapeutycznego. Ogólnie chorzy z tej grupy charakteryzują się krótkim OS (mediana 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 należy rozważyć powtórzenie tego same-

Tabela XXVII. Klasyfikacje stadiów zaawansowania amyloidozy AL
Table XXVII. Staging algorithms for AL amyloidosis

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

Tabela XXVIII. Kryteria odpowiedzi hematologicznej oraz narządowej (sercowej oraz nerkowej) stosowane w terapii amyloidozy AL
Table XXVIII. Hematological and organ (cardiac and renal) response criteria for AL amyloidosis treatment

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 (low-dFLC response)*	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

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.

Tabela XXIX. Kryteria kwalifikujące do autoHSCT w amyloidozie AL
Table XXIX. AutoHSCT eligibility criteria in patients with AL amyloidosis

Kryteria kwalifikujące do autoHSCT 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

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

go schematu chemioterapii, natomiast w pozostałych sytuacjach (oporność, krótka remisja) należy zastosować inny zestaw leków. Procedura autoHSCT również może być rozważona jako metoda leczenia nawrotu, jeżeli nie stwierdza się przeciwwskazań do takiego postępowania.

Podstawę schematów terapeutycznych leczenia nawrotowej amyloidozy AL stanowią leki immunomodulujące (*immunomodulatory drugs*, IMiDs) tj. lenalidomid oraz pomalidomid, w skojarzeniu ze steroidami lub rzadziej dodatkowo z lekami z innymi grup. Pomimo, że stosunkowo rzadko obserwuje się CR, IMiDs umożliwiają uzyskanie długotrwałych remisji u znacznej części chorych. U niektórych pacjentów z zajęciem nerek, szczególnie w starszym wieku, lenalidomid może jednak 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.

W dalszych liniach leczenia zastosowanie znajdują również inhibitory proteasomu drugiej generacji, m.in. karfilzomib oraz iksazomib. W przypadku leczenia karfilzomibem należy zachować szczególną ostrożność u chorych z zajęciem serca, a w przypadku dostępności innych opcji terapeutycznych rozwa-

żyć alternatywne schematy chemioterapii. Iksazomib natomiast jest bardzo dobrze tolerowany i skuteczny, szczególnie u pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na bortezomib. Ponadto, skutecznym lekiem w nawrotowej amyloidozie AL jest również bendamustyna, która w badaniach prospektywnych oraz analizach retrospektywnych pozwala na uzyskanie odpowiedzi hematologicznej u około 40-50% pacjentów.

Najbardziej obecnie obiecującą nową metodą leczenia nawrotowej/opornej amyloidozy AL jest immunoterapia za pomocą przeciwciała monoklonalnego anti-CD38 - daratumumabu. Lek ten pozwala na osiągnięcie odpowiedzi hematologicznej u 76% chorych, w tym 36% CR, przy bardzo dobrej tolerancji leczenia.

TERAPIE DZIAŁAJĄCE BEZPOŚREDNIO NA PROCES AMYLOIDOGENEZY I ŻŁOGI AMYLOIDU

Trwają badania 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. Do innych obiecujących cząsteczek zapobiegających tworzeniu lub powodujących resorpcję już utworzonych złogów amyloidu należy również zaliczyć antybiotyk doksycyklinę, której skuteczność opisano dotychczas w kilku

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

Table XXX. Recommended upfront treatment regimens for patients with AL amyloidosis

Lek	Dawka	Droga podania	Dni podania	Uwagi
Intensywny CyBorD				
Bortezomib	1,3 mg/m ²	s.c.	1, 4, 8, 11	
Cyclofosfamid#	350 – 500 mg/m ²	p.o.	1, 8, 15	Cykle 21-dniowe # 250 mg/m ² w przypadku eGFR < 30 ml/min w pozostałych cyklach
Deksametazon	20 mg	i.v. lub p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	
Pośrednio intensywny CyBorD				
Bortezomib	1,3 mg/m ²	s.c.	1, 8, 15, 22	
Cyclofosfamid#	350 – 500 mg/m ²	p.o.	1, 8, 15, 22	Cykle 35-dniowe # 250 mg/m ² w przypadku eGFR < 30 ml/min
Deksametazon	20 mg	i.v. lub p.o.	1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23	
Niskodawkowany CyBorD				
Bortezomib	1,0 mg/m ²	s.c.	1, 8, 15, 22	Cykle 35-dniowe
Cyclofosfamid#	350 – 500 mg/m ²	p.o.	1, 8, 15, 22	# 250 mg/m ² w przypadku eGFR < 30 ml/min
Deksametazon*	20 mg	i.v. lub p.o.	1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23	* w cyklu 1 deksametazon w d. 1 oraz 8, zwiększyć w przypadku dobrej tolerancji do dawek należnych w kolejnych cyklach
MDex				
Melfalan	0,22 mg/kg m.c.	p.o.	1-4	
Deksametazon	40 mg	i.v. lub p.o.	1-4	Cykle 28-dniowe
BMDex				
Bortezomib	1,3 mg/m ²	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 kłębuszkowe

przekonujących badaniach retrospektywnych. Doksykynę stosuje się w dawce 2x100mg/d, przewlekle, równolegle do chemioterapii, zwykle co najmniej przez pierwsze 12 miesięcy trwania choroby.

PRZESZCZEPIANIE NARZĄDÓW

Przeszczepienie nieodwracalnie uszkodzonego narządu w przebiegu amyloidozy AL może być rozważane po uzyskaniu, co najmniej VGPR. Przeszczepienie ser-

ca z powodu jego niewydolności w przebiegu amyloidozy AL. wydłuża OS, ale jest możliwa do wykończenia jedynie u młodych chorych. Roczne i 5-letnie 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 autoHSCT 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, szczególnie serca i nerek. Szczególnie istotne jest odpowiednie leczenie restrykcyjnej niewydolności serca, w którym podstawą terapii 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 r., Crow po raz pierwszy opisał zespół objawów, który od 1980 r. jest określany akronimem opartym na skojarzeniu występujących objawów tj. Polineuropatii, powiększenia narządów wewnętrznych (Organomegalia), zaburzeń Endokrynych, obecności białka Monoklonalnego i zmian Skórnych.

PATOGENEZA ZESPOŁU POEMS

Patogeneza tej choroby jest nie do końca poznana. Punktem wyjściowym jest mutacja komórki plazmatycznej wytwarzającej FLC (najczęściej λ) powodująca

ca 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 powodując szybki, odwracalny wzrost przesączania naczyniowego, 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 5. i 6. 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 XXVI.

OBJAWY KLINICZNE I LABORATORYJNE ZESPOŁU POEMS

Charakterystyczne objawy zespołu POEMS muszą występować w związku czasowym. Dominującym objawem klinicznym polineuropatia obwodowa stwierdzana u 100% chorych. Najważniejszym objawem różnicującym POEMS z innymi dyskrazjami plazmocytowymi jest stwierdzenie pojedynczej lub licznych zmian osteosklerotycznych. W przypadku niewystępowania 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.

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-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 plazmocytoz jest mniejszy od 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 XXXI.

CZYNNIKI RYZYKA

Dotychczas nie określono biochemicznych ani cyto-genetycznych 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 CHORYCH NA ZESPÓŁ POEMS

Ze względu na rzadkie występowanie zespołu POEMS nie ma wyników randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność jednego sposobu leczenia. Chorzy, u których występują pojedyncze zmiany kostne bez obecności nacieku klonalnych plazmocytoz w szpiku kostnym są kandydatami do radioterapii (podobnie jak w SzP odosobnionym). U chorych z licznymi zmianami kostnymi prowadzącymi do uszkodzenia struktur kostnych, można rozważyć radioterapię jako jedną z opcji leczenia pierwszej linii. Po jej zakończeniu w zależności od stężenia białka M i stężenia VEGF należy podjąć decyzję o dalszym leczeniu systemowym. W terapii zespołu POEMS są stosowane te same leki, których skuteczność oceniono w częściej rozpoznawanych chorobach jak SzP i AL. Najczęściej stosowane są kortykosteroidy i leki alkilujące stosowane pojedynczo lub w skojarzeniu, a także autoH-SCT. Na rycinie 5 przedstawiono algorytm leczenia chorych na zespół POEMS. Natomiast w tabeli XXXII podsumowano najczęściej stosowane metody i skuteczność leczenia chorych na zespół POEMS.

Ryc. 5. Algorytm leczenia chorych na zespół POEMS
Fig. 5. The algorithm for patient with POEMS syndrome

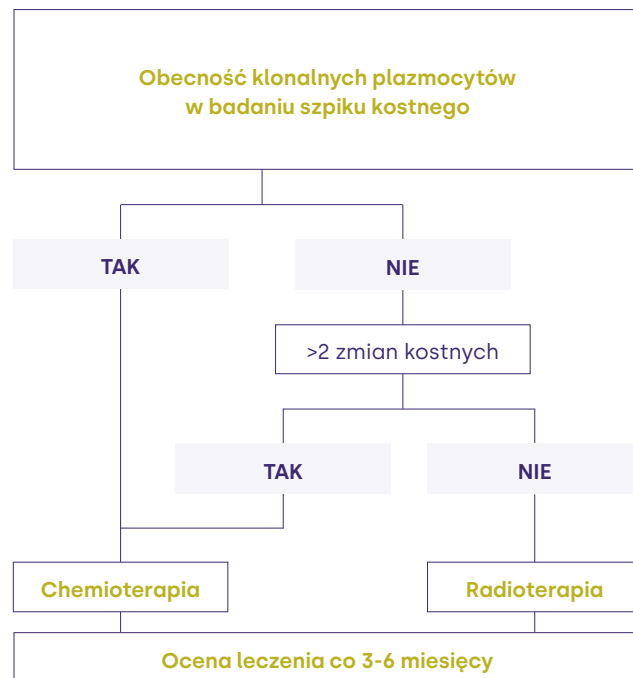


Tabela XXXI. Objawy kliniczne i nieprawidłowości badań biochemicznych najczęściej stwierdzane w grupie chorych na POEMS na podstawie badań retrospektywnych

Table XXXI. Clinical symptoms and biochemical abnormalities most frequently in patients with POEMS based on retrospective studies

Polineuropatia	Częstość (%)
Polineuropatia	100
Dyskrazje plazmocytoz	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

LITERATURA DODATKOWA/FURTHER READING

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: 1235-48.

Cohen AD., Comenzo RL. Systemic Light-Chain Amyloidosis: Advances in Diagnosis, Prognosis, and Therapy. *Hematology*. 2010; 287-294

Merlini G. CyBorD: stellar response rates in AL amyloidosis. 2012; 119: 4343-4345

Kumar S., Dispenzieri A., Katzmann J.A., i wsp.. Serum immunoglobulin free light chain measurement in AL amyloidosis: prognostic value and correlations with clinical features. *Blood*. 2010; 116: 5126-5129.

Merlini G, Wechalekar AD, Palladini G. Systemic light chain amyloidosis: an update for treating physicians. *Blood* 2013; 121: 5124–5130.

Kumar S., Dispenzieri A., Lacy MQ i wsp.. Revised Prognostic Staging System for Light Chain Amyloidosis Incorporating Cardiac Biomarkers and Serum Free Light Chain Measurements. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 989-995

Palladini G, Perfetti V, Perlini S, Obici L, Lavatelli F i wsp.: The combination of thalidomide and intermediate-dose dexamethasone is an effective but toxic treatment for patients with primary amyloidosis (AL). *Blood* 2005; 105: 2949–2951.

Wechalekar AD, Goodman HJ, Lachmann HJ, Offer M, Hawkins PN, Gillmore JD: Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood* 2007; 109: 457-464.

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

Dispenzieri A, Buadi F, Laumann K i wsp.. Activity of pomalidomide in patients with immunoglobulin lightchain amyloidosis. *Blood* 2012; 119: 5397-5404.

Venner CP, Lane T, Foard D i wsp.: 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.

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

Rajkumar, S.V., et al., International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*, 2014. 15: e538-48.

Landau H., Hassoun H., Rosezweig MA. i wsp.: 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.

Palladini G, Merlini G. What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis. *Blood* 2016; 128: 159-12.

Milani, P., G. Merlini, and G. Palladini, Light Chain Amyloidosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2018. 10: e2018022.

- Puła B., Dębek S, Jamroziak K. Zasady klasyfikacji i nazewnictwa amyloidoz. *Hematologia* 2018; 9: 167-172.
- Jamroziak K, Millani P, Puła B, Dębek S, Palladini G. Diagnostyka i leczenie amyloidozy AL. *Hematologia* 2018; 9: 181-195.
- Łyczkowska-Piotrowska J, Aleksander Salomon-Perzyński A., Końska A, Jamroziak K. Doksycyklina w terapii amyloidozy układowej z zajęciem serca. *Hematologia* 2018; 9: 202-207
- Dispenzieri A. How I treat POEMS syndrome. *Blood* 2012; 119: 5650-5638.

XIX

MAKROGLOBULINEMIA WALDENSTRÖMA

DEFINICJA

Makroglobulinemię Waldenströma (*Waldenström macroglobulinemia*, WM), według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization*, WHO) z 2008 roku, definiuje się jako współwystępowanie chłoniaka limfoplazmocytoowego (*lymphoplasmacytic lymphoma*, LPL) zajmującego szpik kostny (*bone marrow*, BM) z gammapatią monoklonalną klasy IgM niezależnie od stężenia białka monoklonalnego.

Chłoniak limfoplazmocytowy jest nowotworem złożonym z małych limfocytów B, plazmocytoidalnych limfocytów i komórek plazmatycznych. Zwykle zajmuje on BM, a czasami węzły chłonne oraz śledzionę i jednocześnie nie spełnia kryteriów rozpoznania innego nowotworu z małych limfocytów B, mogącego również charakteryzować się plazmocytowym zróżnicowaniem komórkowym. Większość przypadków LPL przebiega z produkcją białka monoklonalnego klasy IgM (spełnione kryteria WM), a jedynie u mniej niż 5% chorych na LPL stwierdza się białko monoklonalne klasy IgA, IgG lub typ niewydzielający LPL.

EPIDEMIOLOGIA

Makroglobulinemia Waldenströma jest rzadkim nowotworem z dojrzałych limfocytów B, 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/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/1 mln, a u kobiet — na 4,2 przypadków/1 mln.

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 inaktywacja 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 aktywacją NF κ B. Mutacji *MYD88* L265P nie obserwowano u chorych na SzP, stwierdzano ją natomiast u ok. 7% chorych na chłoniaka strefy brzeżnej (*marginal zone lymphoma*, MZL). Ponadto u 1/3 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 odpowiedź na leczenie ibrutinibem.

ROZPOZNANIE

Do rozpoznania WM niezbędne jest stwierdzenie obecności białka monoklonalnego klasy IgM w elektroforezie surowicy krwi lub immunofiksacji, niezależnie od jego stężenia oraz nacieku LPL w BM. Naciek może mieć charakter rozlany, śródmiąższowy lub guzkowy, zwykle międzybeleczkowy. Charakterystyczny jest również zwiększony odsetek komórek tucznych zlokalizowanych zwykle wokół nacieków z limfocytów. Badanie szpiku kostnego musi być poparte badaniem immunofenotypowym metodą cytometrii przepływo-

wej i/lub immunohistochemiczną. Charakterystyczny fenotyp komórek limfoidalnych przedstawia się następująco: sIgM+, CD10+, CD19+, CD20+, CD22+, CD79+. Komórki limfoidalne w typowych przypadkach nie wykazują ekspresji CD10 i CD5, ale u ok. 40% chorych na WM limfocyty mogą mieć niewielką ekspresję antygeny CD5, jednak nie tak silną jak komórki przewlekłej białaczki limfocytowej (*chronic lymphocytic leukemia*, CLL), czy chłoniaka z komórek płaszczka (*mantle cell lymphoma*, MCL). Komórki plazmatyczne w nacieku chłoniakowym wykazują taką samą ekspresję łańcucha lekkiego Ig jak limfocyty, ale w przeciwieństwie do nich, mają na powierzchni antygeny CD138+ i CD38+. Komórki WM wykazują również ekspresję CD25+, CD27+, FMC7+, bcl2+, ale nie mają antygenów CD103-, CD23-, Bcl6-. Jednak u ok. 10-20% chorych stwierdza się antygen CD23+ i należy wówczas wykluczyć CLL. Pomocne przy rozpoznaniu WM, a szczególnie przy różnicowaniu z innymi chłoniakami, jest badanie cytogenetyczne wykonywane techniką FISH. U 40-50% chorych na WM stwierdza się bowiem del 6q21-25 (*BLIMP-1*), którą bardzo rzadko obserwuje się w innych nowotworach układu chłonnego.

U chorych na WM nie wykazano korelacji pomiędzy stężeniem białka IgM a stopniem nacieczenia szpiku przez komórki chłoniaka. Przy oznaczaniu stężenia IgM na-

leży pamiętać, że na jego wielkość może mieć wpływ obecność w surowicy chorego zimnych aglutynin czy krioglobulin, dlatego też badania w tym kierunku powinno się wykonywać już przy rozpoznaniu. Białko Bence-Jonesa jest obecne w moczu chorych na WM, ale jego dobowe wydalanie zwykle nie przekracza 1g, 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. XXXIII.). U chorych na WM bardzo często stwierdza się cytopenie 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 nadlepkości (*hyperviscosity syndrome*,

Tabela XXXIII. Objawy kliniczne makroglobulinemii Waldenströma
Table XXXIII. Clinical symptoms of Waldenström macroglobulinemia

Przyczyna	Objawy
Nacieczenie przez komórki chłoniaka	<ul style="list-style-type: none"> • cytopenie • objawy ogólne (gorączka, nocne poty, utrata wagi ciała) • powiększenie węzłów chłonnych • powiększenie śledziony, wątroby
Białko monoklonalne IgM	<ul style="list-style-type: none"> • zespół nadlepkości • krioglobulinemia • choroba zimnych aglutynin • neuropatia • amyloidoza

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-gradłowej, 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). Chociaż 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 na WM obecność białka monoklonalnego IgM może manifestować się jako neuropatia (dotyczy ok. 20-25% chorych), krioglobulinemia, wysypka skórna (zespół Schnitzlera), 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 włącznie. Jest on zwykle spowodowany długo trwającym zespołem nadlepkości w przebiegu, którego dochodzi do wzrostu przepuszczalności ściany naczyń, co ułatwia powstawanie okołonaczyniowych nacieków z komórek limfoplazmocytowych.

KLASYFIKACJA MAKROGLOBULINEMII WALDENSTRÖMA I CHOROÓB ZWIĄZANYCH Z OBECNOŚCIĄ MONOKLONALNEGO BIAŁKA IGM

Biorąc pod uwagę obecność określonych objawów klinicznych lub też ich brak, chorych na WM można podzielić na objawowych, bezobjawowych (asymptomatycznych), pacjentów z tak zwanymi chorobami związanymi z obecnością białka IgM (*IgM-related disorders*) oraz na tych z IgM MGUS (Tab. XXXIV). Gammopatie IgM o nieustalonym znaczeniu rozpoznaje się u bezobjawowych chorych, u których stwierdza się białko IgM poniżej 3g/dl i naciek 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 i/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 tak zwane choroby związane z obecnością monoklonalnego białka IgM, które najczęściej manifestują się jako obwodowe neuropatie, krioglobulinemia, choroba zimnych aglutynin (*cold haemagglutinin disease*, CHAD) lub pierwotna amyloidoza. Białko IgM występuje u tych chorych zwykle w niskim stężeniu i jest produkowane przez mały klon limfocytów B, niekiedy niewykrywalny w badaniu morfologicznym szpiku.

Tabela XXXIV. Klasyfikacja makroglobulinemii Waldenströma i chorób związanych z obecnością białka monoklonalnego IgM
Table XXXIV. Classification of Waldenström macroglobulinemia and monoclonal IgM associated disorders

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*)- gammopatia IgM o nieustalonym znaczeniu.

MIĘDZYNARODOWY INDEKS PROGNOSTYCZNY DLA MAKROGLOBULINEMII WALDENSTRÖMA

Uznany wskaźnikiem prognostycznym dla WM jest Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (*International Prognostic Staging System for Waldenström's Macroglobulinemia*, IPSSWM), który obejmuje 5 niekorzystnych czynników ryzyka, takich jak wiek powyżej 65, stężenie hemoglobiny mniejsze lub równe 11,5 g/dl, liczba płytek mniejsza lub równa 100 G/l, stężenie β 2-mikroglobuliny w surowicy powyżej 3 mg/l oraz stężenie białka monoklonalnego IgM powyżej 7 g/dl. W zależności od liczby w/w czynników wyodrębniono grupy chorych niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka oraz oszacowano prawdopodobieństwo 5-letniego OS (Tab. XXXV). Wskaźnika IPSSWM nie powinno się używać do podejmowania decyzji o rozpoczęciu leczenia systemowego.

WSKAZANIA DO ROZPOCZĘCIA LECZENIA

Wskazania do rozpoczęcia leczenia przedstawiono w tabeli XXXVIII. Jeśli chory nie spełnia powyższych kryteriów, a jedynie wyniki badań laboratoryjnych, takie jak nieznaczne zmniejszenie stężenia Hb, ale powyżej 10 g/dl, lub umiarkowany wzrost stężenia IgM, wskazują na możliwy rozwój choroby objawowej, zaleca się regularną obserwację chorego.

Chorzy z bezobjawową WM powinni być obserwowani co 3 miesiące przez 1. rok od rozpoznania celem ustalenia ewentualnego tempa progresji, a następnie jeśli choroba jest stabilna odstępy pomiędzy wizytami kontrolnymi mogą być dłuższe.

LECZENIE PIERWSZEJ LINII

Wybór pierwszej linii leczenia zależy od tego, czy chory jest kandydatem do autoHSCT, czy w obrazie klinicznym dominują objawy cytopenii, czy też objawy związane z obecnością białka IgM. U chorych, u których planowane jest w przyszłości autoHSCT, nie zaleca się stosowania analogów zasad purynowych czy chlorambucylu *à la long* ze względu na potencjalne trudności w kolekcjonowaniu komórek macierzystych. Z kolei u chorych niebędących kandydatami do autoHSCT wybór terapii zależy nie tylko od obecności cytopenii czy wielkości stężenia IgM, ale także od występowania chorób towarzyszących. Rekomendacje dla poszczególnych grup chorych przedstawiono w tabeli XXXVII.

Według aktualnych zaleceń ESMO oraz IWWM-8 w pierwszej linii leczenia powinien być stosowany jeden ze schematów immunochemioterapii, takich jak: RCD (rytuksymab, deksametazon, cyklofosfamid), R-Bor (rytuksymab, bortezomib) lub R-B (rytuksymab, bendamustyna).

Nie zaleca się już schematu R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winktystyna, prednizon) jako leczenia pierwszego wyboru. Rekomendacje dotyczące przewagi immunochemioterapii RB nad R-CHOP opierają się na wynikach prospektywnego, wielośrodkowego, randomizowanego badania (StiL) opublikowanego w 2013 roku, w którym porównano oba schematy u chorych na chłoniaki powolne i MCL. Do badania włączono łącznie 549 chorych, w tym 41 chorych na LPL/WM (22 w grupie z RB i 19 z R-CHOP).

Tabela XXXV. Stratyfikacja chorych wg International Prognostic Staging System for Waldenström's Macroglobulinemia

Table XXXV. Risk stratification acc. to International Prognostic Staging System for Waldenström's Macroglobulinemia

Grupa ryzyka	Czynniki ryzyka	Odsetek chorych
Małe ryzyko	0-1 czynników i wiek \leq 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 $<$ 100G/L, B2M $>$ 3 mg/L i IgM $>$ 70 g/L. Hb- stężenie hemoglobiny PLT- płytki krwi B2M- beta2mikroglobulina

Tabela XXXVI. Wskazania do rozpoczęcia leczenia u chorych na makroglobulinemię Waldenströma
Table XXXVI. Indications to start treatment of Waldenström's Macroglobulinemia patient

Wskazania kliniczne:	<ul style="list-style-type: none"> • objawy ogólne związane z chorobą, w tym gorączka powyżej 38oC trwającą bez uchwytej 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 (fatigue); • objawy zespołu nadlepkkości; • objawowe lub znaczne powiększenie węzłów chłonnych (najdłuższy wymiar ≥ 5cm); • objawowa hepatomegalia i/lub splenomegalia; • objawowa organomegalia i/lub objawowe nacieczenie narządu lub tkanki; • obwodowa neuropatia spowodowana WM
Wskazania laboratoryjne:	<ul style="list-style-type: none"> • 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 > 60g/L

Hb- stężenie hemoglobinu PLT- płytki krwi

Tabela XXXVII. Rekomendacje dotyczące leczenia pierwszej linii u objawowych chorych na makroglobulinemię Waldenströma
Table XXXVII. Recommendations for first-line treatment in symptomatic Waldenström macroglobulinemia

Grupy chorych	Leczenie pierwszego wyboru	Leczenie alternatywne
Chorzy kwalifikujący się do autoHSCT	RCD, BR, R-BorD R-Bor	
Chorzy z cytopeniami związanymi z WM lub organomegalią	RCD, RB*, R-Bor	
Chorzy z objawowym HVS, krioglobulinemią lub zimnymi aglutyninami	R-BorD, RB	FR lub FCR
Chorzy z neuropatią związaną z IgM	R, RCD	FR, RB
Chorzy starsi w złym stanie ogólnym	RCD, Fludara p.o.	R, Chl
Chorzy starsi niekwalifikujący się do leczenia dożylnego	Fludara p.o.	Chl

autoHSCT – autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; RCD – rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon; RB – rytuskymab, bendamustyna; R-Bor – rytuksymab, bortezomib; R-BorD – rytuksymab, bortezomib, deksametazon; FR – fludarabina, rytuksymab; FCR – fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab; Fludara p.o. – fludarabina doustna; R – rytuksymab; Chl – chlorambucyl; * bendamustyna nie jest refundowana przez NFZ u chorych na WM w pierwszej linii leczenia

Przy medianie obserwacji wynoszącej 45 miesięcy dla chorych na LPL/WM mediana PFS w grupie RB wynosiła 69,5 miesiąca, a w grupie R-CHOP 28,1 miesiąca ($p = 0,0033$). Dla całej grupy 549 chorych nie było statystycznych różnic w zakresie OS pomiędzy dwoma schematami leczenia, a mediana OS w żadnej z grup nie została jeszcze osiągnięta. Należy jednak podkreślić, że bendamustyna w Polsce jest refundowana w leczeniu pierwszej linii tylko u tych chorych na WM, u których są przeciwwskazania do stosowania schematów zawierających antracykliny. Immunochemioterapia RB jest dobrze tolerowana nawet przez starszych chorych, a mielosupresja i infekcje są rzadziej obserwowane niż przy stosowaniu analogów puryn. U chorych starszych oraz pacjentów z niewydolnością nerek należy pamiętać o zmniejszeniu dawki bendamustyny.

W pierwszej linii leczenia rekomenduje się również schemat R-Bor lub R-BorD (nazywany inaczej BRD czyli bortezomib, rytuksymab, deksametazon), szczególnie u chorych z wysokim stężeniem IgM, z objawowym HVS, krioglobulinemią, chorobą zimnych aglutynin, amyloidozą i niewydolnością nerek lub u chorych młodych, u których wskazane jest unikanie analogów puryn i leków alkilujących. Według rekomendacji IWWM-8 zaleca się stosowanie bortezomibu podskórnie, 1 raz w tygodniu. Zalecane jest również stosowanie profilaktyki przeciw infekcjom wywołanym przez *Herpes zoster*.

Leczenie pierwszej linii według schematu RCD jest skuteczne oraz bezpieczne i może być również stosowane u pacjentów starszych z chorobami współistniejącymi, jeśli tylko kwalifikują się do immunochemioterapii. Schemat RCD zaleca się w szczególności u pacjentów z cytopeniami towarzyszącymi WM, chociaż brak jest randomizowanych badań porównujących RCD z innymi schematami immunochemioterapii.

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

Chemioterapia oparta na fludarabinie nie jest rekomendowana w leczeniu pierwszej linii u chorych kwalifikujących się do autoHSCT, stanowi natomiast opcję leczenia u chorych w dobrym stanie ogólnym z nawrotem czy opornością choroby. U chorych starszych będących kandydatami do monoterapii lekami doustnymi, IWWM-7 podkreśla przewagę fludarabiny nad leukeranem.

Leczenie podtrzymujące rytuksymabem nie jest obecnie rekomendowane ani po zakończeniu leczenia pierwszej linii, 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”, w szczególności u chorych ze stężeniem IgM powyżej 4 g/dl.

LECZENIE KOLEJNEJ LINII

W przypadku chorych z nawrotem lub opornością, IWWM-7 i IWWM-8 rekomendują kwalifikację 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 autoHSCT. Powtórzenie terapii jest uzasadnione, jeśli wcześniejsza odpowiedź trwała co najmniej 12 miesięcy, natomiast jeżeli była krótsza, zaleca się zastosowanie chemioterapii zawierającej inne grupy leków. Należy unikać stosowania leków uszkadzających hematopoetyczne komórki macierzyste (*hematopoietic stem cells*, HSC), szczególnie u chorych, u których nie przeprowadzono wcześniejszej mobilizacji HSC. Wskazania do rozpoczęcia leczenia w nawrocie choroby są takie same jak te stosowane przy włączaniu leczenia pierwszej linii. Schematy, które zaleca się w kolejnych liniach leczenia są takie, jak dla pierwszej linii leczenia, a więc RCD, RB, R-Bor, R-BorD, a także FCR oraz monoterapię ibrutynibem, którego stosowanie w Polsce nie jest refundowane. Ponadto u chorych opornych na rytuksymab można rozważyć stosowanie ofatumumabu.

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 chemiopoorną WM przed procedurą transplantacji nie odnoszą korzyści z autoHSCT. Obecnie brakuje perspektywnych badań, które dokładnie definiowałyby grupę chorych mogących odnieść największe korzyści z zastosowania wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganą autoHSCT oraz miejsce takiej terapii w leczeniu chorych na WM, ale większość autorów rekomenduje wykonanie autoHSCT w pierwszym nawrocie choroby. Należy jednak podkreślić, że według rekomendacji IWWM-7 autoHSCT można także rozważać jako konsolidację leczenia pierwszej linii u młodych chorych z wysokim ryzykiem według IPSSWM i podwyższoną aktywnością LDH.

Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT*) jest procedurą obarczoną 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 autoHSCT, może być brana pod uwagę u młodych chorych z agresywnym przebiegiem choroby (krótkie PFS, transformacja w chłoniaka rozlanego z dużych komórek B), w kolejnym nawrocie lub z pierwotną opornością choroby.

LITERATURA DODATKOWA/FURTHER READING

Swerdlow S., Campo E., Harris N. i wsp. (red.). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon 2008.

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

Owen RG, Treon SP, Al-Katib A i wsp.. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol.* 2003; 30: 110-115.

Dimopoulos MA, Kyle RA, Anagnostopoulos A, Treon SP. Diagnosis and management of Waldenstrom's macroglobulinemia. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 1564-77.

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

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

Rummel M.J., Niederle N., Maschmeyer G. i wsp. 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, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 381: 1203–1210.

Kastritis E, Gavriatopoulou M, Kyrtsolis MC i wsp.. Dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide as primary treatment of Waldenström macroglobulinemia: final analysis of a phase 2 study. *Blood.* 2015; 126: 1392-4.

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.

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.

