

Artur Jurczyszyn, Aleksander B. Skotnicki

Historia odkrycia szpiczaka mnogiego.
Epidemiologia, patogeneza, przebieg,
kryteria rozpoznania,
czynniki prognostyczne i klasyfikacje
zaawansowania choroby

*Discovery of multiple myeloma.
Epidemiology, pathogenesis, the course
of a disease, criteria of diagnosis,
prognostic factors and clinical classifications*

Streszczenie

W rozdziale omówiono historię odkrycia szpiczaka mnogiego. Ponadto przedstawiono epidemiologię, patogenezę, przebieg nowotworu, kryteria rozpoznania, czynniki prognostyczne oraz klasyfikacje zaawansowania choroby. Szpiczak mnogi charakteryzuje się proliferacją komórek plazmatycznych i rozwija zwykle z bezobjawowej monoklonalnej gammopatii (MGUS – *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*). Szpiczak jest drugą pod względem częstości występowania chorobą nowotworową układu limfoidalnego u dorosłych. W około 30% przypadków przebiega bezobjawowo, a rozpoznanie stawiane jest przypadkowo. W pozostałych 70% przypadków pacjenci skarżą się często na bóle kostne, występują też nawracające infekcje, nefropatia i neuropatia. W badaniach laboratoryjnych obserwuje się najczęściej niedokrwistość, hiperkalcemię, nadmierną lepkość osocza oraz koagulopatię. Przebieg choroby i czas przeżycia chorych są bardzo zróżnicowane. W ostatnich dziesięciu latach długość życia pacjentów uległa znacznemu wydłużeniu.

Słowa kluczowe: szpiczak mnogi, epidemiologia, patogenezę, czynniki prognostyczne, kryteria rozpoznania, klasyfikacje choroby.

Abstract

The discovery of multiple myeloma been presented in this chapter and the epidemiology, pathogenesis, the course of a disease, criteria of diagnosis, prognostic factors and clinical classifications has been discussed as well. Multiple myeloma (hereafter called „MM”), malignant disorder of plasma cells, normally starts from benign gammopathy (MGUS). MM is the second most common lymphoid malignancy treated in adult hematology or oncology clinics. In 30% cases, MM has no clinical symptoms and diagnosis is occasionally. In other 70% cases, patients has complained of bone pains, recurrent infections, nephropathy, neuropathy. In laboratory settings anemia, hypocalcaemia, high viscosity, coagulopathy shall be recognized. The course of the disease is very heterogeneous. During last ten years median of life expectancy is much longer then before.

Key words: multiple myeloma (MM), epidemiology, pathogenesis, prognostic factors, criteria of diagnosis, classifications of the disease.

WSTĘP

Szpiczak mnogi (szpiczak plazmocytowy, *multiple myeloma*, *myeloma multiplex*, MM) jest złośliwym, nadal nieuleczalnym nowotworem hematologicznym, który charakteryzuje się monoklonalnym rozrostem komórek plazmatycznych. Szpiczak stanowi około 1% wszystkich nowotworów oraz około 15% pierwotnych hemocytopatii.

MM jest chorobą o nieznannej etiologii i dotyczy głównie osób w starszym wieku; mediana wieku przy rozpoznaniu wynosi 60–70 lat [Smith i wsp. 2005]. W ostatnim czasie obserwuje się jednak stały wzrost liczby zachorowań wśród pacjentów poniżej 60. roku życia. Większość chorych oczekuje od lekarzy szansy na trwałe wyleczenie, a nie tylko łagodzenia dolegliwości związanych z nowotworem.

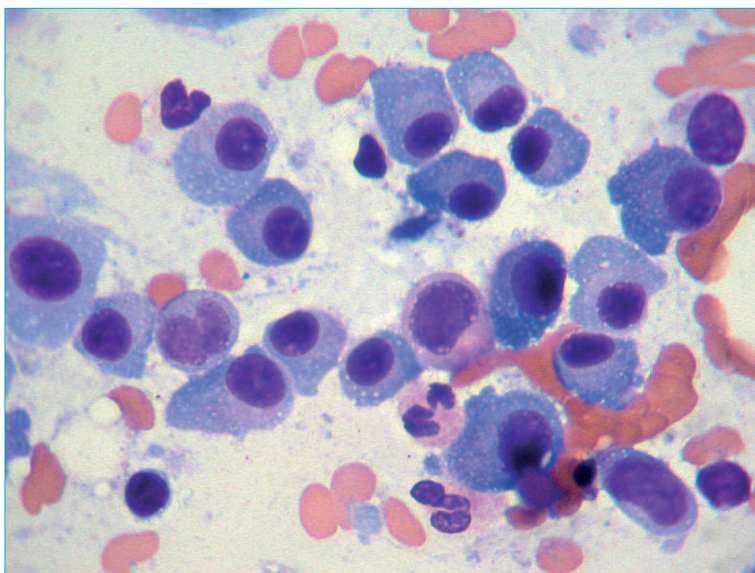
Etiologia choroby nie jest znana, prawdopodobnie na jej rozwój wpływają promieniowanie jonizujące oraz narażenie zawodowe na niektóre substancje chemiczne (azbest, benzen). Patologiczne plazmocyty (ryc. 1.1), inaczej zwane komórkami szpiczakowymi, produkują duże ilości specyficznej dla danego klonu monoklonalnej immunoglobuliny, wykrywanej w surowicy, moczu bądź w obu tych płynach.

Istotne cechy szpiczaka mnogiego to:

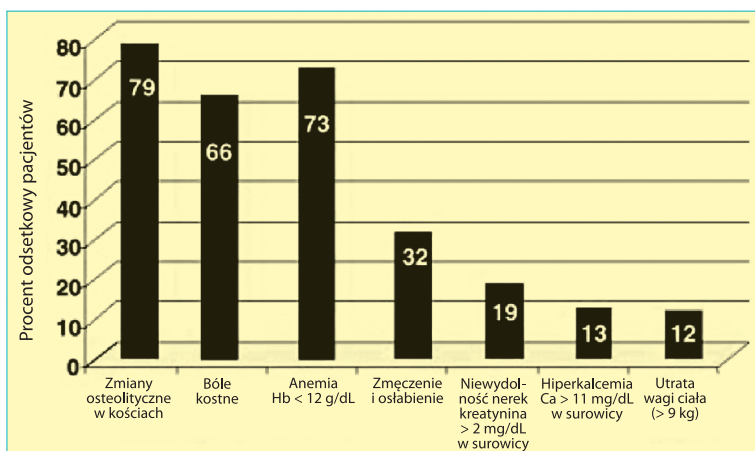
- osteoliza kości,
- bóle kostne,
- zespół nadlepkości w związku z uwalnianiem białka monoklonalnego do krwi krążącej,
- polineuropatia obwodowa,
- osłabienie,
- zwiększona podatność na zakażenia,
- zakłócenie prawidłowego funkcjonowania szpiku kostnego, zazwyczaj manifestujące się niedokrwistością.

Najczęstsze objawy kliniczne choroby, na podstawie analizy 1027 pacjentów ze szpiczakiem zdiagnozowanych w latach 1985–1998 w Mayo Clinic [Kyle i wsp. 2003], prezentuje rycina 1.2. Komórki szpiczaka mnogiego wzrastają również w postaci umiejscowionych guzów, jako tzw. plazmocytoma, które mogą być pojedyncze lub mnogie oraz ograniczone do szpiku kostnego i kości (szpikowe) bądź rozwijające się poza kośćmi w tkankach miękkich (plazmocytoma pozaszpikowe).

Komórki szpiczakowe wytwarzają i uwalniają białko monoklonalne (białko M) do krwi i/lub moczu. Białko monoklonalne jest immunoglobuliną lub składnikiem/fragmentem immunoglobuliny. W komórkach szpiczakowych następuje jedna lub więcej mutacji genów odpowiedzialnych za wytwarzanie prawidłowych immunoglobulin, w związku z czym sekwencja aminokwasowa i struktura cząsteczki białka są zmienione. Dochodzi do zaburzenia prawidłowej funkcji immunoglobuliny jako przeciwciała i powstaje patologiczna struktura cząsteczki.



Ryc. 1.1. Rozmaz szpiku kostnego pacjenta chorego na szpiczaka mnogiego (ze zbiorów Kliniki Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, fot. dr Marta Szostek)



Ryc. 1.2. Kliniczna manifestacja najczęstszych objawów w szpiczaku mnogim [Kyle i wsp. 2003]

HISTORIA ODKRYCIA SZPICZAKA MNOGIEGO

W związku z obchodzoną w 2008 roku pięćdziesiątą rocznicą powstania American Society of Hematology Kyle [Kyle 2008] zebrał historię badań oraz odkryć związanych ze szpiczakiem mnogim (ryc. 1.3). Pierwszy udokumentowany przypadek choroby opisał Solly w 1844 roku [Solly 1844]. Dotyczył on 39-letniej kobiety, Sary Newbury (ryc. 1.4). Nazwa „szpiczak mnogi” została wprowadzona w 1873 roku przez Rustizky’ego, który

podczas badania autopsyjnego mężczyzny znalazł osiem guzów w szpiku kostnym [Rusitzky 1873]. Inna stosowana nazwa to „choroba Kahlera”, na cześć Ottona Kahlera, naukowca pracującego długie lata w Wiedniu. Nazwę „komórka plazmatyczna” wprowadził Waldeyer w roku 1875 [Waldeyer 1875]. Wydaje się jednak, że Waldeyer opisywał komórki tuczne, a nie plazmatyczne. Komórki plazmatyczne po raz pierwszy opisał Ramón y Cajal w 1890 roku. W 1895 Marschalko opublikował opis tych komórek, zawierający szczegóły dotyczące chromatyny, położenia jądra i nieregularnego kształtu cytoplazmy.

W 1929 roku Arinkin [Arinkin 1929] wprowadził technikę biopsji aspiracyjnej szpiku kostnego. W roku 1928 Geschickter i wsp. [Geschickter 1928] opisali 412 przypadków szpiczaka mnogiego zdiagnozowanych w latach 1848–1928.

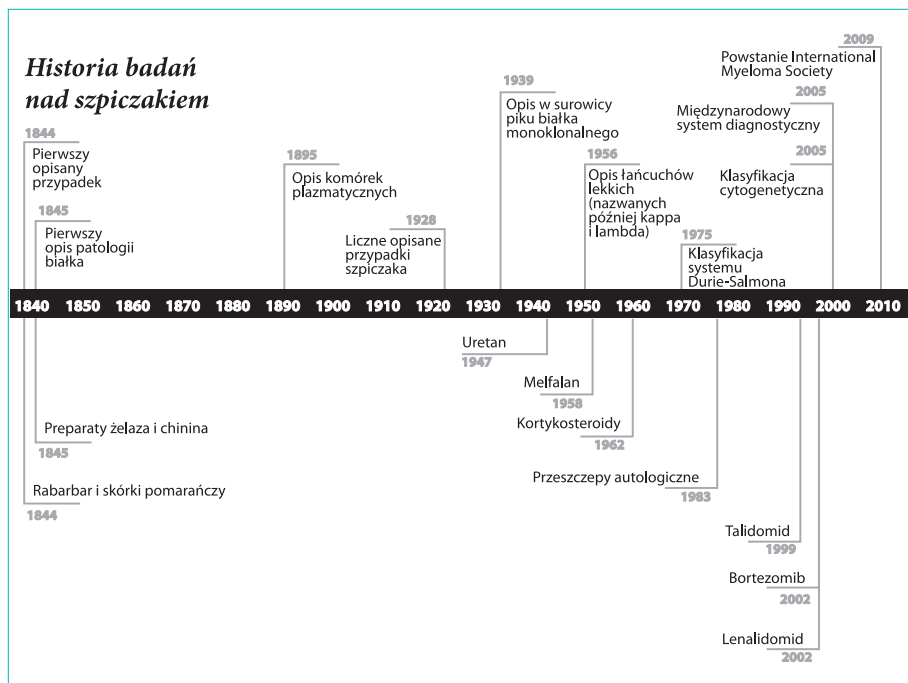
Określenie „białko Bence’a-Jonesa” po raz pierwszy zastosował Fleischer w roku 1880 [Fleischer 1880]. W 1956 roku Korngold i Lipari [Korngold i Lipari 1956] zidentyfikowali różne klasy białek Bence’a-Jonesa. Od ich nazwisk łańcuchy lekkie immunoglobulin określane są mianem kappa i lambda.

Hiperproteinemia w szpiczaku mnogim została po raz pierwszy wykazana w 1928 roku przez Perlzweiga i wsp. [Perlzweig i wsp. 1928]. Charakterystyczny dla szpiczaka wysoki i wąski u podstawy iglicowy pik białka monoklonalnego opisano w roku 1939 [Longsworth i wsp. 1939]. W roku 1953 Grabar i Williams opisali immunoelektroforezę [Grabar i wsp. 1953], natomiast jedenaście lat później Wilson wprowadził do diagnostyki czułą metodę o nazwie immunofiksacja [Wilson 1964].

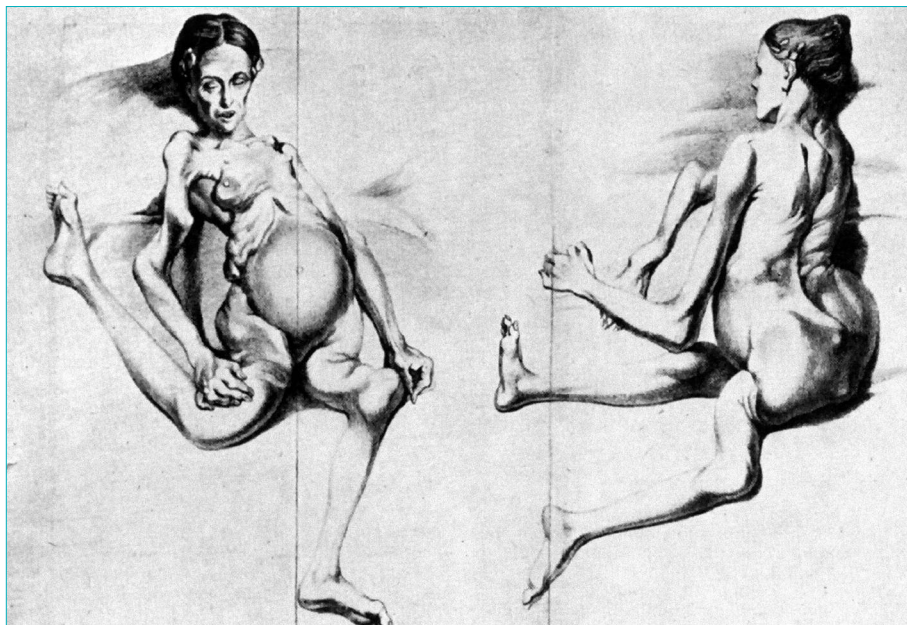
W roku 1947 Alwall [Alwall 1947] opisywał, że uretan powoduje ustąpienie białkomoczu oraz obniżenie liczby komórek plazmatycznych w szpiku pacjentów ze szpiczakiem mnogim. W 1958 roku Blokhin i wsp. [Blokhin i wsp. 1958] opublikowali dane o korzyściach z zastosowania sarkolizyny (melfalanu) u połowy z sześciu chorych na szpiczaka włączonych do badania. W roku 1962 Bergsagel i wsp. [Bergsagel i wsp. 1962] donieśli o poprawie uzyskanej u pacjentów ze szpiczakiem mnogim po zastosowaniu melfalanu. Klasyczny schemat leczenia (przez wiele lat tzw. złoty standard), polegający na podawaniu melfalanu i prednizonu (MP), wprowadzono na podstawie randomizowanego badania klinicznego przeprowadzonego przez Alexeniana i wsp. [Alexenian i wsp. 1969]. W badaniu tym czas przeżycia chorych leczonych według schematu MP był o sześć miesięcy dłuższy niż pacjentów, którym podawano tylko melfalan. W analizie, która objęła 4930 osób uczestniczących w dwudziestu randomizowanych badaniach klinicznych porównujących schemat MP z różnymi kombinacjami leków, wskaźniki odpowiedzi były znacznie wyższe dla chemioterapii skojarzonej, jednak nie zaobserwowano istotnej różnicy w czasie odpowiedzi ani w całkowitym wskaźniku przeżycia [Myeloma Trialists’ 1998]. Schemat MP przez lata stanowił podstawę terapii szpiczaka.

Pierwsze udane przeszczepienie szpiku kostnego w leczeniu szpiczaka opisano u braci bliźniaków [Osserman i wsp. 1982]. Barlogie i wsp. [Barlogie i wsp. 1987] jako uwarunkowanie przeszczepu stosowali melfalan oraz radioterapię całego ciała, a następnie autologiczną infuzję komórek szpiku kostnego u pacjentów z chorobą oporną na chemioterapię. Barlogie opracował wciąż udoskonalane schematy intensywnego leczenia z zastosowaniem przeszczepu autologicznego (*total therapy* I, II, III), mające na celu osiągnięcie jak najgłębszej i trwałej remisji choroby oraz dające nadzieję na całkowite wyleczenie.

Talidomid, bortezomib i lenalidomid, stosowane w ostatnich dziesięciu latach, okazały się wysoce aktywnymi lekami (szczegółowo omówiono je w dalszych rozdziałach). Obecnie na całym świecie prowadzone są intensywne badania kliniczne nad nowymi substancjami leczniczymi, które zapewniłyby trwałe wyleczenie nowotworu.



Ryc. 1.3. Historia badań nad szpiczakiem mnogim [Kyle i wsp. 2008]



Ryc. 1.4. Sarah Newbury – 39-letnia pacjentka chora na szpiczaka mnogiego opisana przez Solly'ego (1844)

Od 1975 roku w ocenie klinicznej pacjentów według stadium zaawansowania choroby stosuje się klasyfikację Duriego-Salmona (Durie i Salmon 1975). Greipp i wsp. (Greipp i wsp. 2005) opracowali międzynarodową skalę International Staging System (ISS) na podstawie danych uzyskanych od 11 171 pacjentów.

W 2009 roku na XII Międzynarodowych Warsztatach Szpiczakowych w Waszyngtonie powstało International Society of Myeloma, którego prezydentem został profesor Robert Kyle z USA.

EPIDEMIOLOGIA

Zachorowalność na szpiczaka mnogiego w Stanach Zjednoczonych wynosi 4/100 000 mieszkańców. Jest to około 1% wszystkich typów nowotworów. Szacuje się, że w USA obecnie pojawia się co roku około 20 000 nowych przypadków choroby. W Polsce liczba pacjentów ze szpiczakiem *de novo* wynosi prawdopodobnie 1500–1800 rocznie. Choroba jest bardziej powszechna u Afroamerykanów niż u osobników rasy kaukaskiej (np. w hrabstwie Los Angeles proporcje te wynoszą odpowiednio 9,8/100 000 i 4,3/100 000) [Cohen i wsp. 1998]. Zapadalność na MM różni się w zależności od kraju – od niskiej, poniżej 1/100 000 w Chinach, do blisko 4/100 000 w większości uprzemysłowionych krajów zachodnich. Stosunek mężczyźni/kobiety wynosi 3/2. Zachorowalność wzrasta z wiekiem, jednak w ostatnim czasie coraz częściej szpiczaka diagnozuje się u chorych poniżej 55. roku życia.

Stałe udoskonalanie technik diagnostycznych i bardziej zaawansowany przeciętny wiek populacji ogólnej mogą po części wyjaśniać rosnącą w ciągu ostatnich kilku dekad zapadalność. Przeprowadzone badania populacyjne wskazują na wydłużenie względnego przeżycia 5-letniego (57%) i 10-letniego (41%), które nastąpiło w latach 1990–2000. Jest to szczególnie widoczne u młodych chorych, poniżej 60. roku życia [Brenner i wsp. 2008]. W ostatniej dekadzie (2000–2010) dzięki zastosowaniu nowych leków średnia długość życia wynosi 6–7, a nawet 10 lat.

PATOGENEZA

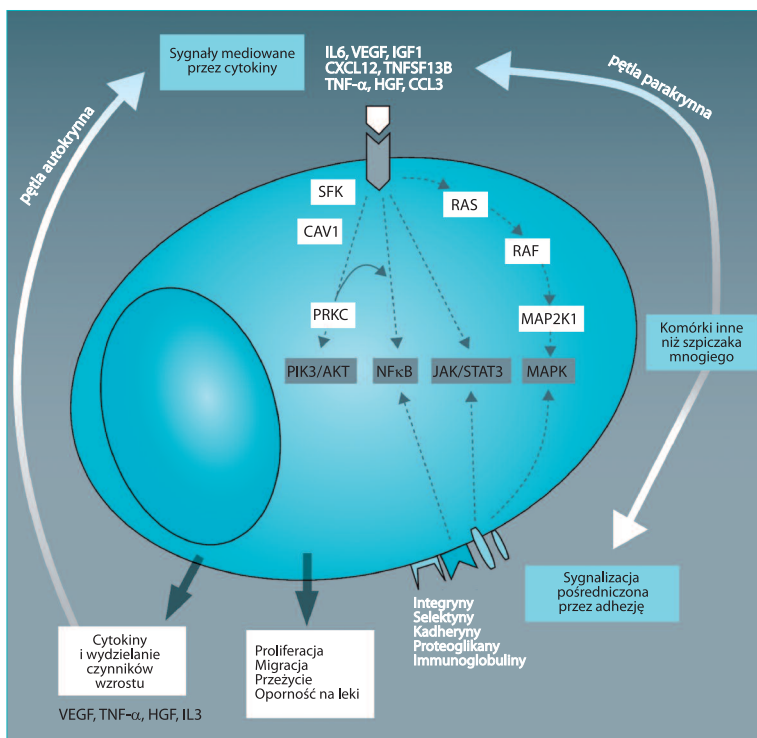
Szpiczak mnogi jest B-komórkowym złośliwym nowotworem. Charakteryzuje się patologicznym, niekontrolowanym rozrostem klonalnych plazmocytów w szpiku kostnym, a także obecnością białka monoklonalnego w surowicy i/lub moczu, zmniejszonymi stężeniami prawidłowych immunoglobulin oraz chorobą lityczną kości. Liczne dowody molekularne sugerują, że komórki MM są transformowanymi odpowiednikami plazmoblastów/plazmocytów centrów postgerminalnych w szpiku kostnym [Jurczyszyn i wsp. 2005].

Badania nad onkogenami pokazują, że istnieje kilka różnic między monoklonalną gammopatią o nieokreślonym znaczeniu a szpiczakiem mnogim, co podkreśla zasadniczą rolę mikrootoczenia szpiku kostnego w rozwoju, utrzymaniu i progresji nowotworu [Keats i wsp. 2006]. Bezpośrednie oddziaływania między komórkami szpiczaka i ko-

mórkami zrębu szpiku kostnego odbywają się za pośrednictwem powierzchniowych receptorów komórkowych – np. integryny, kadheryny, selektyny, syndekanu i białek adhezyjnych. Wzajemne oddziaływania bezpośrednio intensyfikują wzrost, przeżycie, migrację, oporność na leki oraz modulują funkcje komórek zrębu szpiku kostnego (przez zwiększanie sekrecji cytokin).

Przedział pozakomórkowy szpiku kostnego złożony jest z białek macierzy i płynu. Adhezja plazmacytów do białek macierzy pozakomórkowej – np. kolagenu, fibronektyny, lamininy i witronektyny – inicjuje przeżycie komórek oraz oporność na leki, syntezę oraz sekrecję aktywatora plazminogenu typu urokinazy i metaloproteinazy [Vacca i wsp. 2001]. Płyn składa się z licznych cytokin i czynników wzrostu, takich jak interleukina 6 (IL-6), czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego (VEGF), insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1), czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- α), transformujący czynnik wzrostu beta 1 (TGFB-1), ligand 3 chemokiny typu CC (CCL3), czynnik komórek macierzystych (SCF), czynnik wzrostu hepatocytów (HGF) i interleukina 10 (IL-10). Są one syntetyzowane i wydzielane przez komórki w mikrootoczeniu szpiku kostnego, w tym komórki szpiczaka mnogiego, oraz regulowane przez pętle autokrynne i parakrynne (ryc. 1.5) [Podar i wsp. 2005].

W przedziale komórkowym szpiku kostnego liczne komórki szpiczaka oddziałują z komórkami hemopoetycznymi i niehemopoetycznymi (ryc. 1.6), które powodują immunosupresję i lityczne ubytki kości. Ponadto komórki zrębu szpiku kostnego wysyłają sygnały (bezpośrednio przez kontakt komórka – komórka lub pośrednio przez sekrecję rozpuszczalnych cytokin), które wpływają na wzrost komórek szpiczaka mnogiego, przeżycie, migrację i oporność na leki. Na przykład za pośrednictwem integryny adhezja



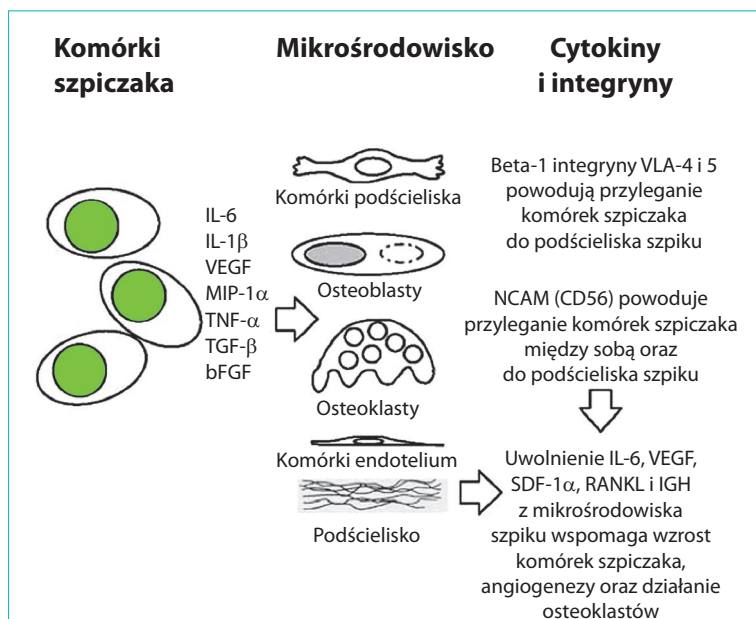
Ryc. 1.5. Kaskady sygnałów w komórce plazmocytarnej

komórek nowotworowych do komórek szpiku kostnego indukuje stymulację cyklu komórkowego regulatorowych białek (np. cykliny D), białka antyapoptotycznego (np. BCL2, BCL2L1 i MCL1) oraz transkrypcję zależną od czynnika jądrowego κB (NF- κB) i sekrecję IL-6 w komórkach szpiczaka mnogiego (Peacock i wsp. 2007). IL-6 wydzielana przez komórki szpiku kostnego wzmacnia syntezę oraz sekrecję VEGF przez komórki szpiczaka i odwrotnie.

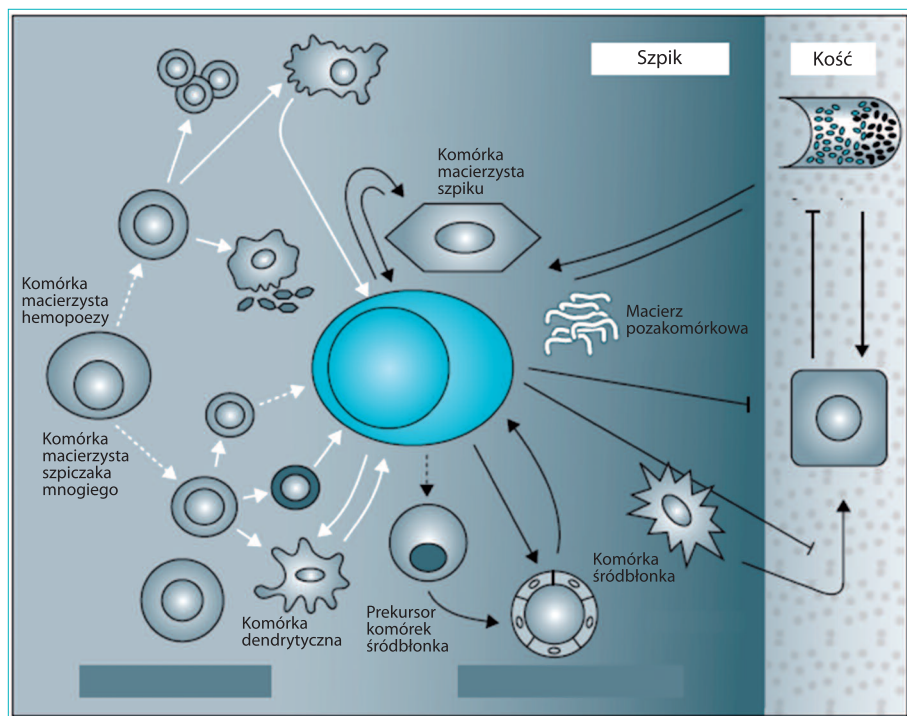
Komórki macierzyste szpiczaka mnogiego są bardzo małym podzbiorem komórek, które rezydują w niszach osteoblastów lub śródbłónka i mogą same się odnawiać oraz różnicować (Matsui i wsp. 2008). Mezenchymalne komórki macierzyste mogą być wykorzystywane do terapii celowanej: u pacjentów ze szpiczakiem mnogim obniżały zdolność do hamowania proliferacji komórek T18 i syntezy interleukiny 6 w wysokich stężeniach (najbardziej skuteczny czynnik wzrostu szpiczaka mnogiego), DKK1 (inhibitor różnicowania osteoblastów, który jest skojarzony z typowymi szpiczakowymi ubytkami kości) oraz czynników, które są skojarzone z angiogenezą i różnicowaniem komórek osteogennych [Corre i wsp. 2007].

Indukcja cytokin proangiogennych (np. VEGF) zwiększa gęstość mikronaczyń w szpiku kostnym. Mozaikowe naczynia krwionośne składają się z komórek śródbłónka, wysoce rozrostowych krążących komórek prekursorowych śródbłónka, komórek macierzystych hemopoety, prekursorowych komórek hemopoety, monocytów i makrofagów oraz komórek nowotworowych. Zwiększona gęstość mikronaczyń koreluje z progresją choroby i złym rokowaniem. Poza tym zmienny przepływ krwi i wynaczynianie skutkują obniżonym podawaniem leku.

Opublikowane dane sugerują, że szpiczak mnogi ma specyficzne komórki śródbłónkowe (ryc. 1.6). Nie wiadomo jednak, czy komórki te są nieodłącznie związane z chorobą, czy zostały przekształcone ze zdrowych komórek śródbłónkowych przez komórki nowotworowe. Poszukuje się odpowiednich strategii selektywnego wpływu na te komórki.



Ryc. 1.6. Model parakryny wzrostu i oddziaływania między sobą komórek w MM



Ryc. 1.7. Oddziaływania nowotworowych plazmacytów z hemopoetycznymi i niehemopoetycznymi komórkami szpiku kostnego. Działając na szpik kostny, komórki szpiczaka mnogiego zakłócają homeostazę komórek zrębu (komórek hemopoetycznych i komórek niehemopoetycznych) oraz macierzy pozakomórkowej. Poza tym komórki nowotworowe indukują zarówno bezpośrednio, jak i pośrednio sygnały w szpiku kostnym, które z kolei powodują proliferację komórek szpiczaka mnogiego, przeżycie, migrację i lekooporność, odwrotną regulację immunologiczną, angiogenezę oraz resorpcję kości

PRZEBIEG, KRYTERIA ROZPOZNAWANIA, CZYNNIKI PROGNOSTYCZNE I KLASYFIKACJE ZAAWANSOWANIA CHOROBY

Szpiczak mnogi diagnozowany jest na podstawie:

- obecności paraproteiny w surowicy i/lub moczu wykrywanej za pomocą elektroforezy białek/immunofiksacji,
- nacieku nowotworowych plazmacytów w szpiku kostnym (ponad 10%),
- osteolitycznych zmian kostnych wykrywanych w badaniu radiologicznym i/lub za pomocą obrazowania innymi metodami (np. rezonansu magnetycznego).

Szpiczak mnogi może również przybierać postać niewydzielającą (*non-secretory myeloma*), bez białka M w surowicy i moczu.

Choroba rozwija się kilkietapowo. Pierwszy etap – gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (MGUS), będąca skutkiem translokacji chromosomowych, prowadzi do unieśmiertelnienia komórki oraz powstania ograniczonej liczby plazmocytów. Prawdopodobnie do zmian nowotworowych dochodzi w limfocycie B pamięci immunologicznej.

Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka Mnogiego (The International Myeloma Working Group) ustanowiła kryteria rozróżniania MGUS, bezobjawowego (tłącego się) szpiczaka mnogiego oraz aktywnej choroby, kiedy niezbędna jest szybka terapia [IMWG 2003]. Głównymi wskazaniami do leczenia są kryteria CRAB (tab. 1.1), czyli hiperkalcemia w surowicy, niewydolność nerek, anemia oraz zmiany osteolityczne kości [IMWG 2003].

Według najnowszych kryteriów diagnostycznych [Palumbo, ASH 2009] leczenie szpiczaka mnogiego zaczynamy, gdy stężenie białka M podwoi się w czasie krótszym niż dwa miesiące.

Do 2005 roku stadium choroby określano zgodnie z systemem Duriego-Salmona (tab. 1.2) [Durie i wsp. 1975]. Kilka lat temu wprowadzono nieskomplikowaną międzynarodową klasyfikację prognostyczną (ISS, IPI), która staje się coraz bardziej popularna (tab. 1.3) [Greipp i wsp. 2005]. System ten zapewnia lepsze prognozowanie na podstawie łatwo dostępnych badań stężenia β_2 -mikroglobuliny oraz albumin w surowicy. Oceniając odpowiedź kliniczną na zastosowane leczenie, od kilku lat stosujemy coraz częściej International Uniform Response Criteria (tab. 1.4) [Durie i wsp. 2006].

Typ wytwarzanego białka monoklonalnego różni się u poszczególnych chorych. Najpowszechniejsze jest białko IgG, a najrzadsze IgE. W tabeli 1.5 przedstawiono procentowy rozkład białek monoklonalnych spotykanych u chorych na MM. Każdy typ wiąże się z nieznacznie odmiennym przebiegiem klinicznym choroby. Na przykład szpiczak mnogi IgA częściej wiąże się z chorobą poza kośćmi (ogniska pozaszpikowe), podczas gdy szpiczak IgD częściej przechodzi w białaczkę plazmatycznokomórkową i doprowadza do uszkodzenia nerek.

C: hiperkalcemia

Stężenie wapnia > 0,25 mmol/l (> 0,5 mg/dl) powyżej normy lub > 2,75 mmol/l (> 10,5 mg/dl)

R: niewydolność nerek

Stężenie kreatyniny > 173 mmol/l (> 2 mg/dl)

A: anemia

Stężenie hemoglobiny Hg poniżej normy lub < 100 g/l

B: złamania patologiczne

Lityczne ubytki kości w wyniku osteoporozy ze złamaniami kompresyjnymi

Inne cechy

Objawowa nadlepkosć, amyloidoza, nawracające infekcje bakteryjne (> 2 razy w roku)

Tab. 1.1. Kryteria CRAB dla aktywnego szpiczaka mnogiego

KRYTERIA	MASA KOMÓREK MM (LICZBA KOMÓREK SZPICZAKOWYCH)
Okres I (mała masa komórek)	
Wszystkie następujące:	
• stężenie hemoglobiny > 10,5 g/dl • stężenie wapnia w surowicy prawidłowe lub ≤ 2,75 mmol/l • wydalanie dobowe wapnia w moczu < 150 mg (< 4 mmol/l) • na zdjęciu radiologicznym prawidłowa budowa kości (skala 0) lub tylko pojedyncze ogniska osteolityczne • stężenie białka M IgG < 50 g/l IgA < 30 g/l • wydalanie dobowe monoklonalnych lekkich łańcuchów w moczu < 4,0 g/d	< 0,6 x 10 ¹² komórek/m ²
Okres II (pośrednia masa komórek)	
Objawy nieodpowiadające okresowi I ani III	0,6–1,2 x 10 ¹² komórek/m ²
Okres III (duża masa komórek)	
Jedno lub więcej z następujących:	
• plazmocyty w szpiku > 40% • stężenie hemoglobiny < 8,5 g/dl • stężenie wapnia w surowicy > 2,75 mmol/l • wydalanie wapnia z moczem > 150 mg/24 h (> 3,75 mmol/24 h) • rozległe zmiany osteolityczne (skala 3) • stężenie białka M IgG > 70 g/l IgA > 50 g/l • łańcuchy lekkie składnika M w moczu w elektroforezie > 12 g/24 h	> 1,26 x 10 ¹² komórek/m ²
Podklasyfikacja (A lub B)	
• A: względnie prawidłowa czynność nerek (wartość kreatyniny w surowicy < 2,0 mg/dl) • B: nieprawidłowa czynność nerek (wartość kreatyniny w surowicy > 2,0 mg/dl)	

Tab. 1.2. Klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego według Duriego i Salmona

	Stężenie składników w surowicy	Mediana przeżycia (miesiące)
Stadium I	β_2 -mikroglobulina $\leq 3,5$ mg/l i albuminy $\geq 3,5$ g/dl	62
Stadium II	β_2 -mikroglobulina $< 3,5$ mg/l i albuminy $< 3,5$ g/dl lub β_2 -mikroglobulina 3,5–5,5 mg/l	44
Stadium III	β_2 -mikroglobulina $> 5,5$ mg/l	29

Tab. 1.3. Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna (ISS, IPI)

Kliniczny początek choroby jest najczęściej mało charakterystyczny, przebieg schorzenia zaś zależy od agresywności procesu rozrostowego i jego wrażliwości na terapię. Czas przeżycia leczonych chorych wynosi średnio kilka lat; dzięki stałemu postępowi w medycynie jest coraz dłuższy. Około 70% pacjentów cierpi na bóle kostne o różnym nasileniu, często zlokalizowane w dolnych partiach żeber. Nagły, ostry ból może być oznaką złamania lub kompresji trzonu kręgu. Często występuje ogólne złe samopoczucie i inne niejasne dolegliwości.

Neutropenia i hipogammaglobulinemia zwiększają skłonność do zakażeń. Pneumokokowe zapalenie płuc jest klasyczną infekcją związaną ze szpiczakiem objawowym, obecnie jednak często izoluje się inne bakterie, takie jak paciorkowce i gronkowce. Wystąpić może także zakażenie *Haemophilus influenzae* i *Herpes zoster*.

Hiperkalcemia, stwierdzana w chwili rozpoznania u około 30% pacjentów, jest przyczyną osłabienia, zmęczenia, pragnienia i nudności. Odkładanie się wapnia może prowadzić również do pogorszenia funkcji nerek.

Nadmierna lepkość krwi wywołana wysokim stężeniem białka monoklonalnego może powodować podbiegnięcia krwawe, krwawienia z nosa, zaburzenia widzenia, bóle głowy, krwawienia z przewodu pokarmowego, senność oraz całą gamę neurologicznych zespołów niedokrwiennych spowodowanych obniżonym przepływem krwi do mózgu. Nadmierna lepkość występuje u około 10% pacjentów ze szpiczakiem mnogim i dotyka aż około 50% chorych na makroglobulinemię Waldenströma.

Na rokowanie w szpiczaku mnogim wpływają liczba i swoiste właściwości komórek szpiczakowych u danego chorego. Bardzo ważne jest, czy u pacjenta występują niekorzystne zaburzenia cytogenetyczne, np. t(4;14), t(14;16), del13. W związku z tym możemy określić ryzyko oraz rozwój schorzenia.

MM rozpoznaje się na podstawie kryteriów diagnostycznych opracowanych przez WHO.

■ Kryteria duże:

1. plazmocyty w szpiku ($> 30\%$),
2. naciek z komórek plazmatycznych w wycinku z tkanek innych niż szpik kostny,
3. białko monoklonalne:
 - w surowicy: IgG $> 3,5$ g/dl; IgA > 2 g/dl,

- w moczu: > 1 g/24 h lub białko Bence'a-Jonesa.

■ Kryteria małe:

1. plazmocyty w szpiku (10–30%),
2. białko monoklonalne w stężeniu niższym niż w kryteriach dużych,
3. zmiany osteolityczne w układzie kostnym,
4. zmniejszone stężenie prawidłowych immunoglobulin (< 50% wartości prawidłowych):
 - IgG < 600 mg/dl, IgA < 100 mg/dl; IgM < 50 mg/dl.

Dla rozpoznania MM niezbędne jest stwierdzenie, że chory spełnia:

- co najmniej jedno kryterium duże i jedno małe
lub
- co najmniej trzy małe kryteria (w tym 1 i 2).

Stawiając rozpoznanie, należy wziąć pod uwagę także:

- inne gammopatie monoklonalne, głównie MGUS,
- reaktywną plazmocytozę poliklonalną w przebiegu zakażeń (np. różyczka),
- hipergammaglobulinemię,
- amyloidozę pierwotną,
- nowotwory dające przerzuty do kości (np. rak nerki, rak stercza, rak piersi czy niedrobnokomórkowy rak płuca).

Rodzaj odpowiedzi	Kryteria
CR	Nieobecność wolnych łańcuchów lekkich w surowicy i moczu Mniej niż 5% plazmocytów w szpiku Brak zmian szpikowych w tkankach miękkich
sCR	Wszystkie wyżej wymienione Prawidłowy stosunek κ/λ Brak klonalnych plazmocytów wykazany metodą immunohistochemiczną lub immunofluorescencyjną
VGPR	> 90% redukcja białka M we krwi Mniej niż 100 mg/d w moczu
PR	> 50% redukcja białka M w surowicy > 90% redukcja białka M w moczu > 50% redukcja nacieków w tkankach miękkich
CR (<i>complete response</i>) – odpowiedź całkowita; sCR (<i>stringent complete response</i>) – „przekonująca” odpowiedź całkowita; VGPR (<i>very good partial response</i>) – bardzo dobra odpowiedź częściowa; PR (<i>partial response</i>) – odpowiedź częściowa	

Tab. 1.4. Kryteria odpowiedzi na leczenie według Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka Mnogiego [Durie i wsp. 2006]

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

* Dane opracowane na podstawie grupy 1827 pacjentów ze szpiczakiem mnogim, zebrane i zanalizowane przez Prużańskiego i Ogryzlo w 1970 r.

Tab. 1.5. Rodzaje białek monoklonalnych (%) w szpiczaku mnogim*

Warto zaznaczyć, że w około 30% przypadków choroba przebiega bezobjawowo, a rozpoznanie stawiane jest przypadkowo, np. w czasie rutynowych badań laboratoryjnych. U pozostałych 70% chorych typowymi objawami klinicznymi są uporczywe bóle kostne. Może wystąpić też ostra niewydolność nerek (około 20% chorych), hiperkalcemia, zespół nadlepkoci oraz zaburzenia hemostazy.

Szpiczak mnogi to bardzo heterogenne schorzenie – każdy choruje inaczej, nie ma dwóch identycznych przebiegów tego nowotworu.

Piśmiennictwo

- Alexanian R., Haut A., Khan A.U. i wsp. *Treatment for multiple myeloma: combination chemotherapy with different melphalan dose regimens*. JAMA 1969; 208: 1680–1685.
- Alwall N. *Urethane and stilbamidine in multiple myeloma: report on two cases*. Lancet 1947; 2: 388–389.
- Arinkin M.I. *Die intravitale Untersuchungs-methodik des Knochenmarks*. Folia Haematol 1929; 38: 233–240.
- Barlogie B., Alexanian R., Dicke K.A. i wsp. *High-dose chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation for resistant multiple myeloma*. Blood 1987; 70: 869–872.
- Bergsagel D.E., Sprague C.C., Austin C., Griffith K.M. *Evaluation of new chemotherapeutic agents in the treatment of multiple myeloma: IV. L-Phe-nylalanine mustard (NSC-8806)*. Cancer Chemother Rep 1962; 21: 87–99.
- Blokhin N., Larionov L., Perevodchikova N., Chebotareva L., Merkulova N. *Clinical experiences with sarcosyl in neoplastic diseases*. Ann N Y Acad Sci 1958; 68: 1128–1132.
- Brenner H., Gondos A., Pulte D. *Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma*. Blood 2008; 111: 2521–2526.
- Cohen H.J., Crawford J., Rao M.K., Pieper C.F., Currie M.S. *Racial differences in the prevalence of monoclonal gammopathy in a community-based sample of the elderly*. Am J Med 1998; 104: 439–444.

Corre J., Mahtouk K., Attal M. i wsp. *Bone marrow mesenchymal stem cells are abnormal in multiple myeloma*. Leukemia 2007; 21: 1079–1088.

Durie B.G., Salmon S.E. *A clinical staging system for multiple myeloma: correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival*. Cancer 1975; 36: 842–854.

Durie B.G.M., Harousseau J.L., Miguel J.S. i wsp. *International uniform response criteria for multiple myeloma*. Leukemia 2006; 20: 1467–1473.

Fleischer R. XXIV. *Über das Vorkommen des sogenannten Bence Jones' schen Eiweisskörpers im normalen Knochenmark*. Arch Pathol Anatol Physiol Klin Med 1880; 80: 842–849.

Geschickter C.F., Copeland M.M. *Multiple myeloma*. Arch Surg 1928; 16: 807–863.

Grabar P., Williams C.A. *Methode permettant l'étude conjuguée des propriétés électrophorétiques et immunochimiques d'un mélange de protéines; application au sérum sanguin*. Biochim Biophys Acta 1953; 10: 193–194.

Greipp P.R., San Miguel J., Durie B.G. i wsp. *International staging system for multiple myeloma*. J Clin Oncol 2005; 23: 3412–3420.

IMWG – The International Myeloma Working Group. *Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group*. Br J Haematol 2003; 121: 749–757.

Jurczyszyn A., Wolska-Smołęń T., Skotnicki A.B. *Mechanizmy patogenetyczne warunkujące nowe sposoby terapii szpiczaka mnogiego I. Znaczenie cytokin*. Adv Clin Exp Med 2005; 14, 1, 137–143.

Keats J.J., Reiman T., Belch A.R., Pilarski L.M. *Ten years and counting: so what do we know about t(4;14)(p16;q32) multiple myeloma*. Leuk Lymphoma 2006; 47: 2289–2300.

Korngold L., Lipari R. *Multiple-myeloma proteins. The antigenic relationship of Bence Jones proteins to normal gamma-globulin and multiple-myeloma serum proteins*. Cancer 1956; 9: 262–272.

Kyle R.A. i wsp. *Multiple myeloma*. Blood 2008; 111: 2962–2972.

Kyle R.A., Gertz M.A., Witzig T.E. i wsp. *Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma*. Mayo Clin Proc 2003; 78: 21–33.

Kumar S.K., Rajkumar S.V., Dispenzieri A. i wsp. *Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies*. Blood 2008; 111: 2516–2520.

Longworth L.G., Shedlovsky T., MacInnes D.A. *Electrophoretic patterns of normal and pathological human blood, serum, and plasma*. J Exp Med 1939; 70: 399–413.

Matsui W., Wang Q., Barber J.P. i wsp. *Clonogenic multiple myeloma progenitors, stem cell properties, and drug resistance*. Cancer Res 2008; 68: 190–197.

Munshi N.C. *Plasma cell disorders: an historical perspective*. Hematology 2008; 2008: 297.

Smith A i wsp. *Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005*. Br J Haematol 2005; 132: 410–451.

Myeloma Trialists' Collaborative Group. *Combination chemotherapy vs melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6633 patients from 27 randomized trials*. J Clin Oncol 1998; 16: 3832–3842.

Osserman E.F., DiRe L.B., DiRe J., Sherman W.H., Hersman J.A., Storb R. *Identical twin marrow transplantation in multiple myeloma*. Acta Haematol 1982; 68: 215–223.

Peacock C.D., Wang Q., Gesell G.S. i wsp. *Hedgehog signaling maintains a tumor stem cell compartment in multiple myeloma*. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104: 4048–4053.

Perlzweig W.A., Delrue G., Geschickter C. *Hyper-proteinemia associated with multiple myelomas: report of an unusual case*. JAMA 1928; 90: 755–757.

Podar K., Hideshima T., Chauhan D., Anderson K.C. *Targeting signalling pathways for the treatment of multiple myeloma*. Expert Opin Ther Targets 2005; 9: 359–381.

Solley S. *Remarks on the pathology of mollities ossium with cases*. Med Chir Trans Lond. 1844; 27: 435–461.

von Rustizky J. *Multiplies Myelom*. Dtsch Z Chir 1873; 3: 162–172.

Waldeyer W. *Über bindegewebszellen*. Arch Microbiol Anat 1875; 11: 176–194.

Wilson A.T. *Direct immunoelectrophoresis*. J Immunol 1964; 92: 431–434.

Vacca A., Ria R., Presta M. i wsp. *Alpha(v)beta(3) integrin engagement modulates cell adhesion, proliferation, and protease secretion in human lymphoid tumor cells*. Exp Hematol 2001; 29: 993–1003.