

Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytowego oraz innych dyskrazji plazmocytowych na rok 2021

Autor korespondencyjny:

Prof. Krzysztof Giannopoulos
Polska Grupa Szpiczakowa
pgsz@hematoonkologia.pl
giannop@wp.pl

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

SPIS TREŚCI:

STRESZCZENIE	5
---------------------	---

1. EPIDEMIOLOGIA I KLASYFIKACJA	6
--	---

2. ROZPOZNANIE SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO I KLASYFIKACJA DYSKRAZJI PLAZMOCYTOWYCH	9
--	---

Kryteria diagnostyczne szpiczaka objawowego	9
---	---

3. DIAGNOSTYKA CYTOGENETYCZNA I CZYNNIKI PROGNOSTYCZNE W SZPICZAKU PLAZMOCYTOWYM	12
---	----

Diagnostyka cytogenetyczna	12
----------------------------	----

Ocena zaawansowania i czynniki rokownicze	14
---	----

4. DIAGNOSTYKA OBRAZOWA	18
--------------------------------	----

5. LECZENIE SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO	22
---	----

Leczenie pierwszego rzutu	22
---------------------------	----

6. TRANSPLANTACJA KRWIOTWÓRCZYCH KOMÓREK MACIERZYSTYCH	32
---	----

Terapia wysokodawkowana (HDT) wspomagana transplantacją autologicznych macierzystych komórek krwiotwórczych (autoHSCT)	32
--	----

Kwalifikacja do autoHCT	32
-------------------------	----

Źródło komórek krwiotwórczych. Mobilizacja	32
--	----

Czas mobilizacji komórek krwiotwórczych ich transplantacji	32
--	----

Rodzaj HDT. Podwójna autoHSCT	32
-------------------------------	----

Transplantacja allogenicznych macierzystych komórek krwiotwórczych	33
--	----

7. LECZENIE PODTRZYMUJĄCE	35
----------------------------------	----

Talidomid	35
-----------	----

Lenalidomid	35
-------------	----

Bortezomib	35
------------	----

8. LECZENIE NAWROTOWYCH I OPORNYCH POSTACI SZPICZAKA	36
---	----

Chorzy oporni na lenalidomid stosowany w pierwszej linii	36
--	----

Chorzy nieoporni na lenalidomid lub u których w pierwszej linii nie stosowano lenalidomidu	37
--	----

Chorzy, u których rozpoznaje się wznowę lub progresję po co najmniej dwóch liniach leczenia	37
---	----

Zalecenia	39
-----------	----

9. ODRĘBNOŚCI W LECZENIU STARSZYCH CHORYCH NA SZPICZAK PLAZMOCYTOWEGO	48
--	----

Podsumowanie	48
--------------	----

10. ZASADY RADIOTERAPII W SZPICZAKU PLAZMOCYTOWYM	50
--	----

Radioterapia radykalna izolowanej postaci szpiczaka	50
---	----

Izolowany szpiczak pozakostny	50
-------------------------------	----

Radioterapia paliatywna w uogólnionej postaci szpiczaka	51
---	----

Postępowanie w stanach ucisku rdzenia kręgowego lub korzeni nerwowych	51
---	----

Napromienianie połowy ciała (HBI)	51
-----------------------------------	----

Zalecenia	52
-----------	----

11. NIEWYDOLNOŚĆ NEREK U CHORYCH NA SZPICZAKA	53
--	----

Uszkodzenie nerek w gammapatii monoklonalnej o nerkowym znaczeniu	54
---	----

12. POLINEUROPATIA INDUKOWANA CHEMIOTERAPIĄ	56
--	----

Profilaktyka i leczenie CiPN	56
------------------------------	----

13. POWIKŁANIA ZAKRZEPOWE	59
----------------------------------	----

Nowe leki a zakrzepica żylna	60
------------------------------	----

Leczenie powikłań zakrzepowych	60
--------------------------------	----

14. LECZENIE CHOROBY KOSTNEJ W PRZEBIEGU SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO	62
--	----

Zalecenia szczegółowe dotyczące leczenia bisfosfonianami	63
--	----

Kompresja rdzenia kręgowego	63
-----------------------------	----

Leczenie hiperkalcemii	63
------------------------	----

15. LECZENIE WSPOMAGAJĄCE	65
----------------------------------	----

Leczenie wspomagające w szpiczaku plazmocytowym	65
---	----

Niedokrwistość w szpiczaku plazmocytowym	65
--	----

Powikłania infekcyjne	65
-----------------------	----

Leczenie bólu	67
---------------	----

**16. ZASTOSOWANIE WERTEBROPLASTYKI
W NACIEKACH I ZŁAMANIACH
KOMPRESYJNYCH KRĘGÓW W PRZEBIEGU
SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO** 69

Wertebroplastyka i kyfoplastyka	69
Przeciwwskazania	69
Powikłania	70

**17. LECZENIE PALIATYWNE I TERAPIA
METRONOMICZNA** 71

**18. ZALECENIA TERAPEUTYCZNE DOTYCZĄCE
INNYCH DYSKRAZJI PLAZMOCYTOWYCH** 72

Układowa amyloidozą łańcuchów lekkich (amyloidozą AL)	72
Epidemiologia amyloidozą AL	72
Objawy kliniczne i badania diagnostyczne wykorzystywane przy rozpoznaniu i w ocenie skuteczności leczenia chorych na amyloidozę AL	72
Postępowanie diagnostyczne	73
Kryteria rozpoznania amyloidozą AL	74
Ocena zaawansowania klinicznego AL	74
Leczenie	74
Grupa niskiego ryzyka	77
Grupa pośredniego ryzyka	77
Grupa wysokiego ryzyka	77
Leczenie nawrotowej amyloidozą AL	77
Terapie działające bezpośrednio na proces amyloidogenezy i złogi amyloidu	79
Przeszczepianie narządów	80
Leczenie wspomagające	81
Zespół POEMS	81
Patogeneza zespołu POEMS	81
Epidemiologia zespołu POEMS	81
Kryteria rozpoznania zespołu POEMS	81
Objawy kliniczne i laboratoryjne zespołu POEMS	81
Czynniki ryzyka	82
Leczenie chorych na zespół POEMS	82

19. MAKROGLOBULINEMIA WALDENSTRÖMA 85

Definicja	85
Epidemiologia	85
Etiopatogeneza	85
Rozpoznanie	85
Objawy kliniczne	85

Klasyfikacja makroglobulinemii Waldenströma i chorób związanych z obecnością monoklonalnego białka IgM	87
Międzynarodowy Indeks Prognostyczny dla makroglobulinemii Waldenströma	88
Wskazania do rozpoczęcia leczenia	88
Leczenie pierwszej linii	88
Leczenie kolejnej linii	90

Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskracji plazmocytoowych na rok 2021

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

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

STRESZCZENIE

Liczba chorych na szpiczaka plazmocytoowego zwiększa się, co jest skutkiem zarówno skuteczniejszej diagnostyki jak również istotnego przedłużania 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 plazmocytoowych.

SŁOWA KLUCZOWE: szpiczak plazmocytowy, rozpoznanie, leczenie

1.

EPIDEMIOLOGIA I KLASYFIKACJA

Szpiczak plazmocytowy (SzP) jest nowotworem wywodzącym się z komórek B w końcowym etapie różnicowania, po dokonaniu rekombinacji klasy łańcucha ciężkiego immunoglobuliny, które w przypadkach typowych wydzielają białko monoklonalne. Nowotwory z komórki plazmatycznej obejmują trzy większe grupy chorób: szpiczak plazmocytowy, izolowany guz plazmatyczno-komórkowy i zespoły związane z odkładaniem się immunoglobulin w tkankach. Szpiczak plazmocytowy stanowi wśród wszystkich zachorowań na nowotwory 1-2% przypadków, a 18% wśród nowotworów hematologicznych. Jest drugim wraz z chłoniakiem DLBCL (rozlanym z dużych komórek B) pod względem częstości zachorowań nowotworem układu limfoidalnego po przewlekłej białaczce limfocytowej i chłoniaku z dużych komórek B (Tab. 1.1.). Zachorowalność w Europie wg projektu Surveillance of Rare Cancers in Europe wynosi 4,5-6,0/100 000 populacji. Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, w Polsce w roku 2018 zanotowano 1 583 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 (2010-2016)*, 5-letnie przeżycie chorych na szpiczaka wyniosło 53,9%. Mediana przeżycia chorych na szpiczaka w stadium (ISS) I, II i III wynosi, odpowiednio: 62, 44 i 29 miesięcy. W odniesieniu do zmodyfikowanego systemu oceny zaawansowania R-ISS 5-letnie przeżycia wynoszą odpowiednio 82% dla R-ISS I, 62% dla R-ISS II oraz 40% dla R-ISS III.

Większość przypadków (90%) występuje powyżej 50 r.ż., a mediana wieku w czasie rozpoznania wynosi ok. 70 lat. Nieco częściej chorują mężczyźni (M/K = 1,21). Rozkład współczynników standaryzowanych zachorowań i zgonów w zależności od wieku i płci w 2016 r. w Polsce przedstawia tabela 1.2. Zachorowania na szpiczaka mają charakter sporadyczny, jednak ryzyko zachorowania jest 3,7 krotnie większe u osób bezpośrednio spokrewnionych z chorymi.

Stanem przednowotworowym szpiczaka jest gammopatia 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 obja-

Tabela 1.1. Nowotwory układu limfoidalnego – struktura zachorowań w 2018 r. Krajowy Rejestr Nowotworów, Polska 2020

Rozpoznanie wg ICD-10	%
C.91, Przewlekła białaczka limfocytowa	26%
C.83, Chłoniak rozlany z dużych komórek B	21%
C.90, Szpiczak plazmocytowy	21%
C.81, Chłoniak Hodgkina	9%
C.82, Chłoniak grudkowy	6%
C.84, Chłoniak z obwodowych komórek T	3%
C.85, C.88, C.96	14%
n = 7 476	

Tabela 1.2. Szpiczak plazmocytowy: zachorowania i zgony według płci. Polska 2018 r.

Rozpoznanie wg ICD-10	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni i kobiety
Liczba zachorowań	777	806	1 583
Współczynnik standaryzowany (ESP2013)	3,41	2,59	2,93
Liczba zgonów	674	760	1 434
Współczynnik standaryzowany (ESP2013)	2,89	2,21	2,49

wów uszkodzenia narządowego wynikającego z rozrostu plazmocytów (zmodyfikowany CRAB – tzw. SliM CRAB). Około 80% przypadków szpiczaka powstaje w wyniku ewolucji MGUS innej niż IgM (non-IgM 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 plazmocyтового.

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

Izolowany szpiczak kości występuje u ok. 3-5% chorych, w 65% przypadków u mężczyzn, mediana wieku – 55 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 plazmocyтового.

Pierwotna amyloidoz 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 plazmocytowych.

Literatura

Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E i wsp.: Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *HemaSphere* 2021; 5: 2 (e528).

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

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

McKenna RW, Kyle RA, Kuehl WM, 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.

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.

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.

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

Wojciechowska U, Didkowska J, Michałek I, Olasek P, Ciuba A: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2020, <http://onkologia.org.pl/raporty/>.

2. ROZPOZNANIE SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO I KLASYFIKACJA DYSKRAZJI PLAZMOCYTOWYCH

KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE SZPICZAKA OBJAWOWEGO

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

w ocenie odsetka plazmocytoów między 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 2.1. Szpiczak plazmocytoowego rozpoznaje się w przypadku stwierdzenia obecności, co najmniej jednego z wymienionych objawów, który jest skutkiem klonalnego rozrostu plazmocytoów i tym samym nie może być tłumaczony innym zaburzeniem lub chorobą towarzyszącą.

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

C (Calcium – wapń)	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 przeciwciała 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. 2.1.).

Kryteria rozpoznania MGUS oraz szpiczaka bezobjawowego przedstawiono w tabeli 2.2. 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-
rakterystyczne 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 2.3. zestawiono podział dyskrazji plazmocyto-
wych wg klasyfikacji WHO 2008 aktuali-
zowanej w 2016 roku. Klinicznie nadal używana jest klasyfikacja wcześniejsza przedstawiona w tabeli 2.4.

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

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 zbiorce moczu < 500 mg/24h	Białko monoklonalne w surowicy (IgG lub IgA) ≥ 30g/l lub Białko monoklonalne w dobowej zbiorce 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 2.3. Aktualizacja klasyfikacji WHO 2008 nowotworów wywodzących się z komórki plazmatycznej z roku 2016

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

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

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

LITERATURA

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.

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.

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.

* nowe jednostki wprowadzone w 2016 roku

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

3. DIAGNOSTYKA CYTOGENETYCZNA I CZYNNIKI PROGNOSTYCZNE W SZPICZAKU PLAZMOCYTOWYM

Określenie czynników prognostycznych jest nieodzowną częścią racjonalnego postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u chorych na szpiczaka plazmocytoowego. 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. 3.1). 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. 3.2.). 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 3.1. Grupy ryzyka cytogenetycznego w szpiczaku plazmocytoowym wg Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) i MayoClinic (Rochester) oraz według International Myeloma Working Group (IMWG)

Intergroupe Francophone du 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 3.2. Znaczenie kliniczne i częstość występowania aberracji cytogenetycznych w szpiczaku plazmocytowym

Aberracja	Częstość występowania #	Przebieg choroby i rokowanie	Częstotliwość wykonywania oznaczenia
17p13 (delecja TP53)	w chwili diagnozy <10%, w chorobie zaawansowanej >30%	• 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%	• 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%	• 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%	• niekorzystne rokowanie	Jednorazowo
14q32 (rearanżacja IGH)			
z MAFB (20q11) t(14;20)	ok. 2%	• niekorzystne rokowanie	Jednorazowo
8q24 (aberracje MYC)			
fuzja IGH-MYC	1-3%	• występuje w bardziej zaawansowanych stadiach	Powtarzać w razie potrzeby*
inne aberracje	10-20%	• niekorzystne rokowanie?	
Aberracje 1q/1p (powielenie 1q21 delecja 1p21)	w chwili diagnozy 30~40%, w chorobie zaawansowanej >70%	• niekorzystne rokowanie? • wyższe ryzyko progresji • może współwystępować z innymi czynnikami niekorzystnie rokującymi jak t(4;14)	Powtarzać w razie potrzeby*
Delecja/monosomia 13 (delecja DLEU1)	40-50%	• niekorzystne rokowanie, jeśli utrata jest widoczna w obrazie kariotypowym	Jednorazowo
Hipodiploidia (<44 chr/kom) Hipotetraploidia (<88 chr/kom)	13-20%	• niekorzystne rokowanie • wysokie ryzyko progressji	Powtarzać w razie potrzeby*
Hiperdiploidia (trisomie 3, 5, 7, 9, 11, 15, 21-obecne co najmniej dwie)	40% - 50%	• tendencja do łagodniejszego 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 wydzielania 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 plazmocytoowego 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. 3. 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 spre-cyzowanie partnera rearanżacji *IGH* u kolejnych ~20% pacjentów, wykazujących rearanżację 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 dalsze 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. 3.B. **Badanie rozszerzone**).

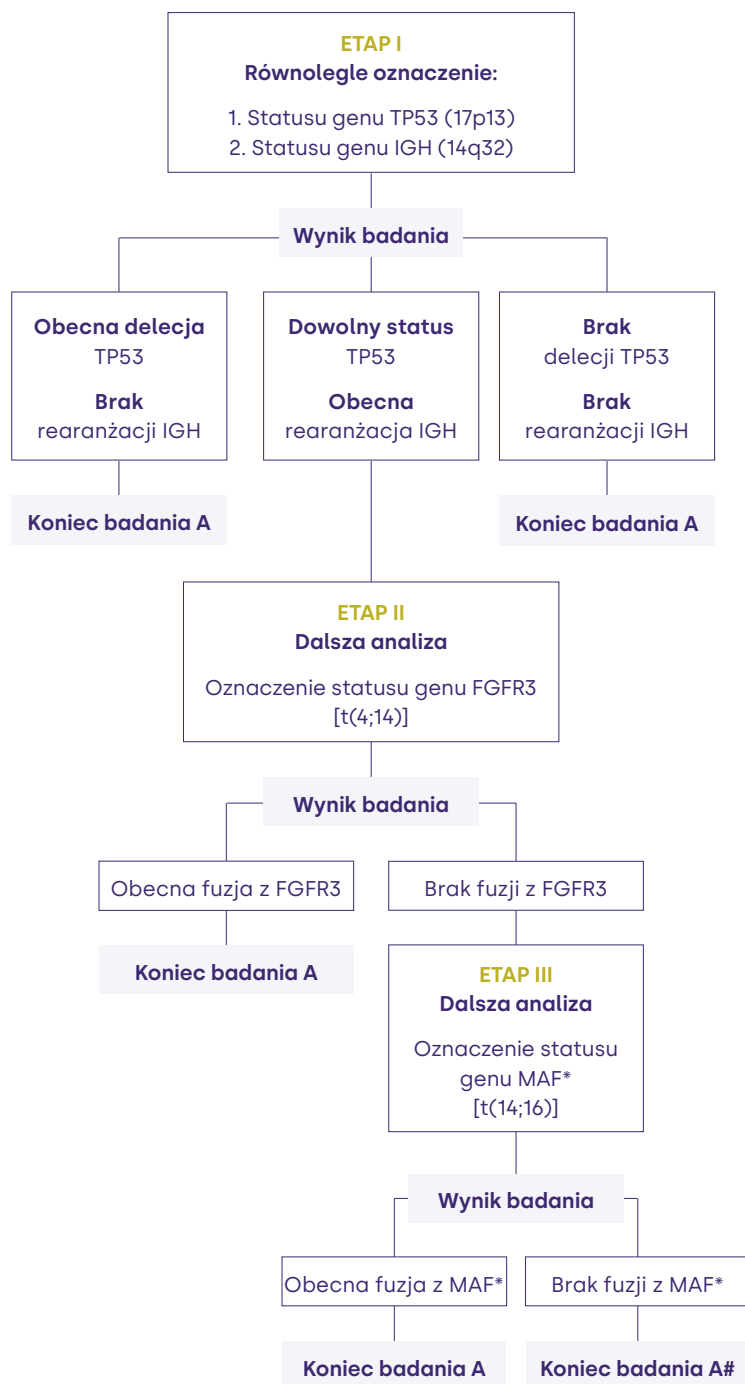
Dla końcowego efektu równie istotne są tu zarówno prawidłowe pobranie materiału do badania, zastosowanie właściwej techniki badania FISH, jak i odpowiedzialna interpretacja uzyskanych wyników. Zalecenia międzynarodowych grup ekspertów jasno określają parametry materiału poddawanego ocenie cytogenetycznej, rekomendowane techniki, a także wytyczne dla interpretacji rezultatu badania (Tab. 3.3.).

OCENA ZAAWANSOWANIA I CZYNNIKI ROKOWNICZE

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

Klasyfikacja zaawansowania szpiczaka plazmocytoowego 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. 3.4.).

3.A. Badanie podstawowe FISH z minimalnym zestawem sond DNA



3.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. 3.A. i 3.B. 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)

* MAF – używane synonimy: MAFC, c-MAF

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

Tabela 3.3. Wymagania wobec materiału i stosowanej metodyki FISH w szpiczaku plazmocytowym

Materiał	Metoda
- Do badania cytogenetycznego należy przeznaczyć pierwszą porcję nierozcieńczonego szpiku kostnego (1-2 ml) z zajęciem nowotorowym - Niezbędne jest pobranie komórek nowotworowych przed rozpoczęciem leczenia. - Pobraną próbkę należy dostarczyć do laboratorium w możliwie najkrótszym czasie, w heparynowanym naczyniu (heparyna litowa). - Maksymalny czas przechowywania próbki: 24 godziny w warunkach chłodniczych. Nie zamrażać, nie wystawiać na działanie wysokich temperatur - Poniżej 30% plazmocytów w szpiku obowiązuje bezwzględny wymóg identyfikacji komórek plazmatycznych przed oceną FISH - Poniżej 10% plazmocytów w szpiku badanie FISH jest niemiarodajne W przypadku uzyskania zbyt małej liczby plazmocytów do oceny, konieczna jest powtórna aspiracja szpiku	- Analiza wzoru znakowania FISH w komórkach plazmatycznych - Rekomendowane są metody diagnostyki FISH z równoczesną identyfikacją komórek plazmatycznych (znakowanie plazmocytów, sortowanie, separacja immunomagnetyczna). - dla oceny każdej aberracji należy zanalizować minimum 100 jąder interfazowych zidentyfikowanych plazmocytów - każdorazowo ocenę powinien potwierdzić drugi diagnosta - Analiza FISH bez uprzedniej identyfikacji plazmocytów jest dopuszczalna tylko przy wysokim odsetku plazmocytów w próbce (>30%) - dla każdej aberracji należy zanalizować minimum 500 jąder interfazowych - Sondy FISH używane do oznaczenia powinny posiadać certyfikat CE-IVD.

Tabela 3.4. Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocyтового (ISS) i zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocyтового (R-ISS)

Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocyowego (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 plazmocyowego (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

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.

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

Greipp PR, San Miguel J, Durie B, Ganc I, 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.

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.

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.

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

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

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

4. 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. 4.1.). Wady konwencjonalnej radiografii to: niska czułość detekcji zmian osteolitycznych, trudności w ocenie niektórych obszarów kośćca (miednica, kręgosłup), a także brak możliwości rozróżnienia złamań kręgow 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 złamań 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 zągęcia 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 4.1. Zalety i wady technik obrazowania stosowanych w wykrywaniu zmian kostnych w przebiegu szpiczaka plazmocytowego

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

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. 4.2.). 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 4.2. Rekomendacje dotyczące stosowania zaawansowanych technik obrazowych w szpiczaku plazmocytowym

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

LITERATURA

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.

5. LECZENIE SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO

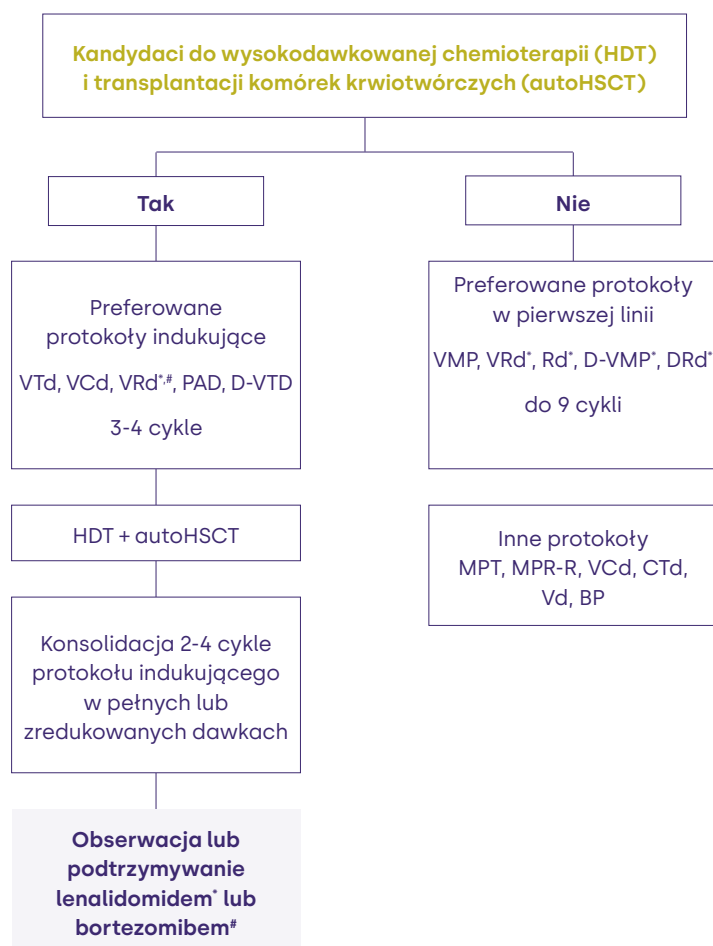
LECZENIE PIERWSZEGO RZUTU

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 chory 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 **rycinie 5.1.** 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 lub też bazujące na lenalidomidzie. Protokoły te to: VMP (bortezomib, melfalan, prednizon) i MPT (melfalan, prednizon, talidomid) i oraz Rd (lenalidomid, deksametazon) lub MPR-R (melfalan, prednizon, lenalidomid) (**Tab. 5.1**). Inną możliwością terapii jest rozpoczynanie terapii schematami bazującymi na lenalidomidzie Rd (lenalidomid, deksametazon) lub RVd (lenalidomid, bortezomib, deksametazon), choć te schematy w pierwszej linii leczenia nie są 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

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



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

* obecnie brak finansowania w Polsce

* off label

Tabela 5.1. Schematy leczenia osób niekwalifikujących się do transplantacji

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

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

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

*** bez refundacji w Polsce

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.

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 wieloośrodkowych, randomizowanych badań otwartych III fazy, które obejmowało 1623 nowo zdiagnozowanych chorych na SzP niekwalifikujących się do przeszczepienia. Pacjenci zostali losowo przypisani do jednego z trzech schematów: 535 chorych w 28-dniowych cyklach przyjmowało doustnie lenalidomid oraz małe dawki deksametazonu aż do progresji choroby (grupa Rd), kolejnych 541 pacjentów leczonych było lenalidomidem oraz deksametazonem przez 18 cykli (72 tygodnie, grupa Rd18),

Tabela 5.2. Schematy trójkowe stosowane w leczeniu indukującym chorych kwalifikujących się do transplantacji

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

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

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

*** bez refundacji w Polsce

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 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 niekwalifikujących się do przeszczepienia analizowano również schemat Rd w porównaniu do VRd (bortezomib, lenalidomid, deksametazon).

W badaniu przeprowadzonym w ośrodkach amerykańskich 264 chorych leczonych było VRd i 261 Rd. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji była istotnie dłuższa w grupie VRd (43 miesiące w porównaniu z 30 miesiącami w grupie Rd (HR = 0,16). Mediana całkowitego czasu przeżycia również znacznie się poprawiła w grupie VRd (75 miesięcy w porównaniu z 64 miesiącami w grupie Rd, HR = 0,709). Zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub wyższego odnotowano u 198 (82%) 241 pacjentów w grupie VRd i 169 (75%) z 226 pacjentów

w grupie Rd, w grupie Rd nie było zgonów związanych z leczeniem, a dwa w grupie VRd. Wydaje się więc, że dodanie bortezomibu do schematu Rd zwiększa skuteczność również w grupie chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia. 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 miesięcy nie osiągnięto mediany PFS dla schematu D-VMP vs 19,1 miesiąca dla VMP (HR=0,43). Daratumumab dodawany do schematu Rd jest kolejną opcją terapeutyczną dla chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia. W badaniu MAIA porównywano skuteczność dodania daratumumabu do Rd u 368 chorych w porównaniu do grupy chorych otrzymujących Rd (n=369). W ramieniu DRd chorzy otrzymywali terapię dłużej (mediana trwania leczenia w ramieniu DRd 25,3 miesiąca vs. 21,3 miesiąca w ramieniu Rd), co jest związane z mniejszą liczbą progresji w grupie chorych leczonych DRd (15% vs 24%) przy dobrej tolerancji terapii trójkowej. Trzydziestomiesięczne wyniki PFS wskazują redukcję ryzyka progresji o 44% w przypadku dodania do terapii Rd daratumumabu, odpowiednio 30-miesięczny PFS 71% i 56%.

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. 5.1). Nowością jest możliwość dodania do schematu VTD daratumumabu (D-VTD) na podstawie wyników badania CASSIOPEIA Do procedury autoHSCT kwalifikuje się chorych w wieku < 70 r.ż. 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, doksorubicyna, deksametazon). Trzy prospektywne badania wykazały większą skuteczność schematu VTD nad TD i VD. Dwa kolejne badania porównywały schematy VCD i PAD oraz VCD i VTD. W pierwszym dowiedziono równoważność schematów VCD i PAD w odniesieniu do skuteczności, przy lepszej tolerancji VCD (Tab. 5.2.). 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

Tabela 5.3. Definicje odpowiedzi na leczenie wg IMWG dla postaci wydzielających szpiczaka

Remisja całkowita (complete remission CR):	• ujemna immunofiksacja w surowicy i moczu (2x), • < 5% plazmocytów w szpiku (nie wymagane powtarzanie biopsji szpiku) • całkowite zniknięcie guzów plazmocytoma w tkankach miękkich
Rygorystyczna remisja całkowita (stringent CR, sCR) - jak w CR oraz:	• prawidłowy współczynnik FLC • nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana immunofluorescencją lub immunohistochemicznie (klonalność: proporcja komórek $\kappa[+]/\lambda[+]$ > 4:1 albo < 1:2, ocena min. 100 plazmocytów)
Immunofenotypowa remisja całkowita – jak CR oraz:	• nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana metodą cytometryczną (analiza co najmniej miliona komórek oraz użycie co najmniej 4-kolorowej cytometrii)
Molekularna remisja całkowita – jak CR oraz:	• nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana przy użyciu allelo-swoistej polimerazowej reakcji łańcuchowej (ASO-PCR) przy czułości 10^{-5}
Bardzo dobra remisja częściowa (very good partial remission, VGPR):	• białko M wykrywalne w surowicy i moczu immunofiksacją, ale niewidoczne w elektroforezie lub $\geq 90\%$ redukcji białka M w surowicy • białko M w moczu <100 mg/24 h
Remisja częściowa (partial remission, PR):	• $\geq 50\%$ redukcji białka M w surowicy • $\geq 90\%$ 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 $\geq 50\%$ redukcji ich rozmiaru
Stabilizacja choroby (stable disease, SD)	• nie spełnione kryteria CR, VGPR, PR lub progresji choroby (PD)
Progresja choroby (progressive disease, PD) – wymagane przynajmniej jedno w porównaniu do najlepszej odpowiedzi:	• $\geq 25\%$ 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 plazmocytów w szpiku (absolutny % wzrostu $\geq 10\%$) • nowe zmiany kostne lub plazmocytoma w tk. miękkich, albo udokumentowane powiększenie rozmiaru zmian kostnych lub w tk. miękkich • hiperkalcemia (skorygowany Ca^{2+} w surowicy >11.5 mg/dl lub 2.65 mmol/l) jednoznacznie związana z proliferacją

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 prze VRD w pierwszej linii leczenia.

Wyniki badań wskazują na korzyść przedłużonego leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego. 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). W badaniu rejestracyjnym CASSIOPEIA analizowano schematy D-VTD vs VTD w leczeniu indukującym i konsolidacji po przeszczepieniu. Chorzy randomizowani byli 1:1 do terapii indukującej 4 cyklami VTD lub D-VTD oraz po autoHSCT otrzymywali 2 cykle VTD lub D-VTD w konsolidacji, w dalszym etapie badania przewidziano leczenie podtrzymujące. Obecnie wyniki pierwszej części zostały opublikowane jako badanie rejestrujące schemat D-VTD. Duża skuteczność schematu D-VTD skutkuje wysokimi odsetkami chorych u których określono negatywizację MRD (minimalnej choroby resztkowej (MRD- *minimal residual disease*) – po konsolidacji w ramieniu D-VTD 63,7% vs. 43,5% w grupie leczonej VTD. Dane dotyczące 18-miesięcznego PFS wskazują na 53% redukcję ryzyka progresji – odpowiednio 18-miesięczny PFS 93% vs 85% dla D-VTD vs. VTD.

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

Podstawą do stwierdzenia reakcji na leczenie jest ustępowanie objawów choroby związanych ze szpiczakiem oraz redukcja monoklonalnych plazmocytoów w szpiku/zmniejszenie rozmiarów guza plazmocytooma 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 plazmocytoowego 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 5.3.

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 staje się uzasadnione. Aktualne rekomendacje IWGMG opublikowane w 2016 zostały uzupełnione o określone kategorie odpowiedzi uwzględniające MRD, w Polsce co prawda na razie wprowadzenie tych terminów ogranicza się głównie do badań klinicznych, choć zaczyna też wchodzić do praktyki klinicznej (Tab. 5.4.). Stosowane obecnie metody oceny MRD wymagają walidacji i standaryzacji zanim będą szerzej stosowane w praktyce klinicznej.

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 staje się uzasadnione. Aktualne rekomendacje IWGMG opublikowane w 2016 zostały uzupełnio-

ne o określone kategorie odpowiedzi uwzględniające MRD, w Polsce co prawda na razie wprowadzenie tych terminów ogranicza się głównie do badań klinicznych, choć zaczyna też wchodzić do praktyki klinicznej (Tab. 5.4.). Stosowane obecnie metody oceny MRD wymagają walidacji i standaryzacji zanim będą szerzej stosowane w praktyce klinicznej.

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 5.5.

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 plazmocytów w szpiku (przy założeniu że rozpoznanie oparto na obecności > 30% plazmocytów w szpiku)
- jeżeli przy rozpoznaniu były obecne guzy plazmocytoza w 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 5.6.

Tabela 5.4. Definicje oceny minimalnej choroby resztkowej – MRD w odpowiedzi na leczenie wg IMWG

Utrzymujący się wynik MRD-ujemny (Sustained MRD-negative)	• Ujemny wynik MRD w szpiku kostnym (NGF lub NGS lub oba) oraz poprzez obrazowanie, potwierdzony w odstępie co najmniej 1 roku. • Późniejsze oceny można wykorzystać do dokładniejszego określenia czasu trwania negatywności (np. Negatywny wynik MRD po 5 latach)
Wynik MRD-ujemny w ocenie cytometrycznej (Flow MRD-negative):	• Brak fenotypowo nieprawidłowych klonalnych komórek plazmatycznych przez NGF w aspiratach szpiku kostnego przy użyciu protokołu EuroFlow lub zwalidowanej metody równoważnej z minimalną czułością 1 na 10⁵ komórek jądrazastych lub wyższą
Wynik MRD-ujemny w ocenie molekularnej (Sequencing MRD-negative):	• Brak klonalnych komórek plazmatycznych w badaniu NGS w aspiracie szpiku kostnego, w którym obecność klonu jest zdefiniowana jako mniej niż dwa identyczne odczyty sekwencjonowania uzyskane po sekwencjonowaniu DNA aspiratów szpiku kostnego przy użyciu platformy LymphoSIGHT lub zwalidowanej metody równoważnej z minimalną czułością 1 w 10⁵ komórkach jądrazastych lub wyższą
Wynik MRD-ujemny w metodach obrazowych (Imaging plus MRD-negative):	• Ujemny wynik MRD zdefiniowany przez NGF lub NGS oraz w badaniu obrazowym PET / TK – definiowany jako brak aktywności znacznika lub zmniejszenie do aktywności poniżej puli krwi śródpiersia (SUV) lub zmniejszenie do mniej niż w otaczającej normalnej tkance

NGF – next generation flow – wieloparametryczna ocena cytometryczna tzw.: „następnej generacji”

NGS – next generation sequencing – sekwencjonowanie następnej generacji

Tabela 5.5. Definicje odpowiedzi na leczenie wg IMWG dla choroby łańcuchów lekkich

Remisja całkowita (<i>complete remission, CR</i>):	• prawidłowy współczynnik FLC 0,26–1,65 • < 5% plazmocytów w szpiku (biopsja 1x) • całkowite zniknięcie guzów plazmocytoma w tk. miękkich
Bardzo dobra remisja częściowa (<i>very good partial remission, VGPR</i>):	• >90% zmniejszenie różnicy stężeń pomiędzy klonalnym łańcuchem w FLC, a łańcuchem nieklonalnym • < 5% plazmocytów w szpiku (biopsja 1x) • całkowite zniknięcie guzów plazmocytoma w tk. miękkich
Remisja częściowa (<i>partial remission, PR</i>):	• ≥ 50% zmniejszenie różnicy stężeń pomiędzy klonalnym łańcuchem w FLC, a łańcuchem nieklonalnym • redukcja ≥ 50% rozmiaru guzów plazmocytoma w tk. miękkich

Tabela 5.6. Definicje nawrotu szpiczaka wg IMWG

Nawrót (<i>relapse</i>)	• 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 (<i>relapse from CR</i>) – pojęcie stosowane wyłącznie do obliczania DFS; wystąpienie co najmniej 1 z następujących objawów	• pojawienie się białka M w surowicy lub moczu, w immunofiksacji albo elektroforezie (np. „śląd”) • 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 • 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	• nowe zmiany kostne lub guzy plazmocytowe • znamienne powiększenie rozmiarów istniejących plazmocytoma lub zmian kostnych, tj. powiększenie o 50% (ale min. o 1 cm) łącznej sumy iloczynów przekątnych mierzalnych zmian • hiperkalcemia (> 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

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

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.

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

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

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

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.

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.

Facon T, Kumar S, Plesner T i wsp. MAIA Trial Investigators. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 2019; 380: 2104-2115.

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.

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.

Kumar SK, Callander NS, Adekola K i wsp. Multiple Myeloma, Version 3.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020; 18: 1685-1717.

Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, i wsp. ALCYONE Trial Investigators. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 2018; 378: 518-528.

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

Moreau P, 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.

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

Palumbo A, Bringhen 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.

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.

Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF 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.

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.

6. TRANSPLANTACJA KRWIOTWÓRCZYCH KOMÓREK MACIERZYSTYCH

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

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

KWALIFIKACJA DO AUTOHST

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 leukaferazy, po uprzedniej mobilizacji polegającej na zastosowaniu czynnika wzrostu kolonii granulocytowych (G-CSF) samodzielnie bądź w skojarzeniu z chemioterapią (Tab. 6.1.). Minimalna liczba komórek CD34+ przewidzianych do pojedynczej procedury autoHST 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 cytozyną i etopozydem.

W przypadku niepowodzenia wcześniejszych prób mobilizacji, bądź przy małej liczbie krążących komórek CD34+ w okresie oczekiwanych leukaferaz 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 autoHST. 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. AutoHST daje szansę uzyskania odpowiedzi u chorych z opornością choroby.

RODZAJ HDT. PODWÓJNA AUTOHST

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 autoHST 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 autoHST należy stosować po 3-4 miesi-

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 autoHCT w przypadku progresji.

TRANSPLANTACJA ALLOGENICZNYCH MACIERZYSTYCH KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH

Transplantacja allogenicznym komórek krwiotwórczych (alloHCT) 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-alloHCT poprzedzone mieloablacyjnym autoHCT. Aktualne rekomendacje preferują auto/alloHCT nad alloHCT, jednak rola takiego postępowania, pomimo przeprowadzenia wielu prospektywnych badań klinicznych, nie została jednak jednoznacznie określona. Nie zaleca się kwalifikowania do alloHCT w konsolidacji pierwszej linii leczenia, nie ma też wystarczających dowodów na stosowanie RIC-alloHCT jako jedynej procedury przeszczepowej.

Uważa się, że alloHCT 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 6.1. Schematy mobilizacyjne

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

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.

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.

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.

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

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

7. 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 *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

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.

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.

8. LECZENIE NAWROTOWYCH I OPORNYCH POSTACI SZPICZAKA

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

Szpiczak pierwotnie oporny definiowany jest jako brak przynajmniej minimalnej odpowiedzi (MR) na stosowaną terapię. Progresja szpiczaka definiowana jest jako wzrost stężenia białka M o co najmniej 25% od najniższej uzyskanej wartości, bądź co najmniej dwudziestopięcioprocentowy wzrost różnicy między stężeniem wolnych łańcuchów lekkich w surowicy związanych ze szpiczakiem a stężeniem łańcuchów niezwiązanych. W przypadku braku tych objawów rozpoznajemy wznowę biochemiczną, które nie wymaga natychmiastowej terapii. Szpiczak oporny i nawrotowy jest definiowany jako brak odpowiedzi lub progresja w trakcie terapii lub w czasie 60 dni od jej zakończenia, u chorych u których w trakcie poprzedniej terapii rozpoznano co najmniej MR. Wskazaniem do leczenia jest pojawienie się co najmniej jednego objawu CRAB.

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

Ocenę porównawczą skuteczności poszczególnych programów leczenia utrudnia zróżnicowanie badanych grup chorych, prezentowanie wyników badań klinicznych w różnych punktach czasowych, a przede wszystkim brak w randomizowanych badaniach bezpośrednich porównań układów leczenia opartych na nowych

lekach między sobą. Tak więc obecny stan wiedzy nie pozwala jednoznacznie wskazać optymalnej sekwencji terapii. Wobec tego nie można sformułować jednolitego standardu postępowania w nawrocie szpiczaka i zaleca się zindywidualizowane podejście do chorego w oparciu o ogólne wskazówki. Wybór sposobu leczenia nawrotu lub progresji jest uwarunkowany szeregiem czynników takich jak stan biologiczny, wiek, choroby współistniejące, stosowane wcześniej leczenie w kontekście nie tylko skuteczności, ale także toksyczności oraz preferencje pacjenta.

Celem leczenia nawrotu szpiczaka jest podobnie jak przy rozpoznaniu uzyskanie kontroli nad aktywnością choroby, regresja objawów i poprawa jakości życia oraz wydłużenie życia.

CHORZY OPORNI NA LENALIDOMID STOSOWANY W PIERWSZEJ LINII

W Polsce lenalidomid nie jest niestety stosowany w pierwszej linii z powodu braku refundacji. Jest on jednak rekomendowanym, podstawowym lekiem pierwszoliniowym i stąd terapia szpiczaka opornego na lenalidomid jest jednym z podstawowych problemów klinicznych. W przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych opornych na lenalidomid, w tym leczonych w ramach leczenia podtrzymującego preferowane jest stosowanie terapii:

- **PVD** (pomalidomid, bortezomib oraz deksametazon), zarejestrowanej na podstawie badania Optimism. W badaniu porównującym terapię PVD z terapią VD u chorych leczonych wcześniej lenalidomidem mediana czasu wolnego od progresji (PFS) wyniosła 11.2 miesiąca dla grupy badanej w porównaniu do 7.1 dla grupy kontrolnej (HR 0.61). Należy zaznaczyć, że ponad 70% chorych biorących udział w tym badaniu było opornych na lenalidomid, stąd rekomendacja dla tej terapii w tej właśnie populacji chorych jest bardzo silna.
- **DVD** (daratumumab, bortezomib oraz deksametazon), którego skuteczność wykazano w badaniu Castor. Mediana PFS w tym badaniu wyniosła 16.7 miesięcy dla terapii DVD, podczas gdy dla grupy kontrolnej (VD) 7.1 miesiąca (HR 0.31). Należy jednak podkreślić, że w tym badaniu tylko 24% chorych było opornych na lenalidomid, stąd rekomendacja dla tej

chemioterapii jest nieco mniejsza. Terapia DVD jest finansowana w ramach programu lekowego NFZ u chorych leczonych wcześniej transplantacją autologiczną lub dwiema, bądź trzema liniami leczenia obejmującymi bortezomib i lenalidomid.

- **KD** (karfilzomib-56mg/m², deksametazon), którego skuteczność potwierdzono w badaniu Endeavor. Mediana PFS dla KD wyniosła 18.7 miesiąca w porównaniu do VD – 9.4 miesiące (HR 0.53). Odsetek chorych opornych na lenalidomid, którzy wzięli udział w badaniu był zbliżony do badania Castor.
- **PanoVd** (panobinostat w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem), skuteczność tej formy terapii jest umiarkowana, a toksyczność głównie w kontekście przewodu pokarmowego istotna. Panobinostat może być rozważany u chorych, u których wcześniej nie stosowano bortezomibu lub u chorych, u których nie ma przeciwwskazań do ponownego jego stosowania.
- U pacjentów, u których wcześniej nie stosowano bortezomibu lub stosowanie bortezomibu jest zasadne ze względu na długotrwały efekt opcją jest rozważenie ponownej terapii z **powtórą transplantacją autologiczną**. Procedura ta jest rekomendowana chorym, u których pierwsza transplantacja prowadziła do długotrwałej odpowiedzi tj. trwającej co najmniej 2 lata. U chorych, u których stosowano leczenie podtrzymujące ten okres powinien być dłuższy.

CHORZY NIEOPORNI NA LENALIDOMID LUB U KTÓRYCH W PIERWSZEJ LINII NIE STOSOWANO LENALIDOMIDU

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

- **DRD** (daratumumab, lenalidomid, deksametazon). Mediana PFS u chorych DRD w badaniu Pollux wyniosła 44.5 miesiąca podczas gdy dla ramienia kontrolnego 17.5 (HR 0.44).
- **KRD** (karfilzomib 27mg/m², lenalidomid, deksametazon). Mediana PFS dla terapii badanej w badaniu Aspire wyniosła 26.3 miesiące, a dla terapii RD - 17.6 miesiące (HR 0.69). Należy podkreślić, że terapia KRD w tym badaniu

prowadzona była tylko przez 18 miesięcy, podczas gdy dla pozostałych, podobnych badań leczenie kontynuowane było do progresji. Terapia KRD jest finansowana w ramach programu NFZ, ale tylko u chorych kwalifikowanych do transplantacji autologicznej.

W dalszej kolejności:

- **IRD** (iksazomib, lenalidomid, deksametazon). Mediana PFS wyniosła w badaniu Tourmaline MM01 dla ramienia IRD 20,6 miesiąca, podczas gdy dla RD 14.7 miesiąca (HR 0.74). Warty podkreślenia jest korzystny wpływ terapii IRD dla chorych wysokiego ryzyka cytogenetycznego.
- **EloRD** (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon). Terapia została zarejestrowana na podstawie wyników badania Eloquent 2. Mediana PFS dla EloRD wyniosła 19.6, podczas gdy dla RD – 14.9 (HR 0.73).

W warunkach polskich terapia drugiej linii z racji braku finansowania powyższych leków obejmuje terapię dwulekową RD. Leczenie RD można zintensyfikować przez dodanie bortezomibu (RVD) lub cyklofosfamidu (RCD). Finansowanie w ramach programu dopuszcza leczenie lenalidomidem u chorych niekwalifikowanych do transplantacji oraz leczonych bortezomibem w ramach pierwszej linii, bądź u chorych kwalifikowanych do transplantacji u których w trakcie leczenia bortezomibem i/lub talidomidem rozwinęła się istotna klinicznie neuropatia lub chorych leczonych co najmniej dwiema liniami leczenia.

CHORZY, U KTÓRYCH ROZPOZNAJE SIĘ WZNOWĘ LUB PROGRESJĘ PO CO NAJMNIEJ DWÓCH LINIACH LECZENIA

U chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia rekomenduje się:

- terapię **PD** (pomalidomid, deksametazon), która jest zarejestrowana u chorych u których stosowano wcześniej, co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Terapia ta od 1 listopada 2018 roku jest dostępna dla polskich pacjentów ramach programu lekowego. W badaniu MM-003 uzyskiwane odsetki odpowiedzi wynosiły ok 30-40% i trwały 4 miesiące, jednak brali w nim udział chorzy z bardzo zaawansowaną chorobą - mediana wcześniejszych linii leczenia wyniosła 5. Warto podkreślić, że w badaniu MM-014

potwierdzono skuteczność terapii PD u chorych opornych na lenalidomid (mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 12 miesięcy). Poprawę wyników terapii PD można uzyskać przez dodanie trzeciego leku izatuksymabu lub elotuzumabu. **Izatuksymab** - przeciwciało monoklonalne antyCD38 o innej budowie i aktywności biologicznej niż daratumumab został zarejestrowany przez EMA w 2020 w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (**IzaPD**) na podstawie badania Ikaria. W badaniu tym mediana PFS wyniosła dla terapii trójkowej IzaPD 11.5 miesiąca, podczas gdy dla PD – 6.5 (HR 0.6). **Elotuzumab** został zarejestrowany w skojarzeniu z PD na podstawie badania Eloquent 3. W badaniu tym mediana PFS dla **EloPD** wyniosła 10 miesięcy podczas gdy dla ramienia kontrolnego PD - 4 (HR 0.54). Oba leki niestety w Polsce nie są refundowane. Opcjonalnie do pomalidomidu mogą być dołączane powszechnie dostępne: cyklofosfamid (PCD) i bortezomib (PVD) opisany powyżej przy badaniu Optimism. Obserwowane odsetki odpowiedzi oraz czas ich trwania ulegają niemal podwojeniu w porównaniu do terapii dwulekowej PD.

- Rekomenduje się stosowanie na tym etapie także wspomnianych wcześniej terapii **KD** bądź przy zasadności powtórnego leczenia bortezomibem (brak istotnej toksyczności oraz brak oporności), chemioterapii **VD** lub **DVD**. Należy pamiętać, że **daratumumab** jest skuteczny także w monoterapii i od 2016 jest zarejestrowany na podstawie badania Sirius dla chorych po co najmniej trzech liniach leczenia obejmującego inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący lub u chorych podwójnie opornych na inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący.
- **belantamab mafodotin**, który jest przeciwciałem monoklonalnym anty BCMA sprzężonym z auristatyną F został w 2020 roku zarejestrowany na podstawie badania Dreamm2 dla chorych, u których stosowano co najmniej cztery linie leczenia obejmujące inhibitor proteasomów, lek immunomodulujący oraz przeciwciało antyCD38. U chorych, u których stosowano belantamab w monoterapii obserwowano odpowiedzi trwające 3-5 miesięcy.
- **bendamustynę**, która jest wskazana zarówno w leczeniu chorych, u których nie można zastosować talidomidu lub bortezomibu w skojarzeniu z powodu polineuropatii, ale także

w schematach dla opornych/ nawrotowych postaci w skojarzeniu z talidomidem (BTD – bendamustyna, talidomid, deksametazon/ BTP– bendamustyna, talidomid, prednizon) lub bortezomibem (BBD- bendamustyna, bortezomib, deksametazon).

- u chorych z wskaźnikami wysokiego ryzyka cytogenetycznego lub potwierdzonej klinicznie opornością na leczenie (np. nieskuteczność wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem autotransplantacji) i w dobrym stanie biologicznym, należy rozważyć **przeszczepienie allogeniczne**.
- krótkotrwałą stabilizację aktywnej choroby u młodych chorych z perspektywą konsolidacji odpowiedzi przy użyciu transplantacji autologicznej lub allogenicznej można uzyskać stosując terapię **DT-PACE**. Należy pamiętać jednak o wysokiej toksyczności tej formy leczenia.
- Wszystkim chorym należy proponować **udział w badaniach klinicznych**, w tym szczególnie obejmujących immunoterapię.

Wiele prowadzonych obecnie badań w grupie chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem skupia się na terapiach komórkowych, zwłaszcza na leczeniu genetycznie zmodyfikowanymi limfocytami T z chimerycznym receptorem (*chimeric antigen receptor*, CAR). Dwie najbardziej zaawansowane oceniane w badaniach 3 fazy konstrukcje CAR-T to skierowane przeciw BCMA: **ide-cel** i **cilta-cel**. Skuteczność tej formy leczenia jest wręcz spektakularna z odsetkiem CR/ VGPR sięgających 80% u chorych leczonych wieloma liniami leczenia. Toksyczność CAR-T obejmuje zespół uwalniania cytokin oraz encefalopatię. Spodziewana jest rejestracja co najmniej jednej konstrukcji CAR-T w 2021. Alternatywą dla CAR-T są przeciwciała białkowe. Jednym z bardziej zaawansowanych jest teclistamab (antyBCMA/antyCD3).

Inne cząsteczki poddawane ocenie w badaniach klinicznych to **selinexor** (inhibitor eskportyny), który w 2020 został zarejestrowany przez FDA do stosowania wraz z bortezomibem, na podstawie badania Boston. Spodziewana jest rejestracja tego leku przez EMA w 2021. W trakcie badań są przeciwciała anty-PD-1 skierowane przeciwko białku programowanej śmierci komórkowej (*programmed cell death protein*, PD-1). Stosując inhibitor PD-1 pembrolizumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem uzyskano odpowiedź u 76% chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem, w tym 23% miało co najmniej VGPR.

ZALECENIA

- Wybór sposobu leczenia nawrotu/progresji powinien być dokonany z uwzględnieniem czynników takich jak przebyte leczenie: jego skuteczność, toksyczność, czas utrzymywania się odpowiedzi oraz stan biologiczny chorego i jego preferencje
 - W przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych opornych na lenalidomid, w tym leczonych w ramach leczenia podtrzymującego preferowane jest stosowanie terapii:
 - PVD, DVD, KD**
 - u pacjentów, u których skuteczność transplantacji autologicznej trwała co najmniej 2 lata i u których nie ma przeciwwskazań rekomenduje się ponowną indukcyjną i **powtórny transplantację autologiczną**
 - W przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych nieleczonych wcześniej lenalidomidem lub tych którzy nie są oporni na lenalidomid należy rozważyć:
 - DRD, KRD, IRD, EloRD**
- Z powodu ograniczeń refundacyjnych stosowanie tych terapii jest ograniczone. Terapia drugiej linii powinna obejmować RD optymalnie w terapii trójkowej RVD lub RCD
- U chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia rekomenduje się:
 - terapię **PD** optymalnie w skojarzeniu trójkowym: **IzaPD** lub **EloPD**, opcjonalnie PCD lub PVD,
 - KD, VD, DVD**
 - daratumumab** w monoterapii
 - belantamab mafodotin**
 - bendamustynę**
 - u chorych z wskaźnikami wysokiego ryzyka, w dobrym stanie biologicznym, rozważenie **przeszczepienie allogeniczne**.
 - DT-PACE** jako krótkotrwałą kontrolę choroby z następową konsolidacją auto lub allotransplantacją
 - udział w badaniach klinicznych**, w tym szczególnie obejmujących immunoterapię.

Tabela 8.1. Schematy leczenia osób niekwalifikujących się do transplantacji

Lek	Dawka	Droga podania	Dni podania	Uwagi
PVD				
Pomalidomid	4 mg	p.o.	1–4	Cykl 21 dni do progresji
Bortezomib	1.3 mg/m²	i.v. lub s.c.	1, 4, 8, 11 (1 i 8 od 9 cyklu)	
Deksametazon	20 mg (10 mg >75r.ż.)	p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11	
DVD				
Daratumumab	16 mg/kg i.v. 1800 mg s.c.	i.v. lub s.c.	co tydzień przez 8 tygodni, co 2 tygodnie (tygodnie 9–24) i co 4 tygodnie (od tygodnia 25 do progresji)	Cykl 21 dniowe, od 25 tygodnia 28 dni do progresji
Bortezomib	1.3 mg/m²	s.c.	1, 4, 8, 11 1, 8 od cyklu 9	
Deksametazon	20 mg 10 mg >75rż	p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 1,2 oraz 8, 9 od cyklu 9	
KD				
Karfilzomib	20 mg/m² dzień 1 i 2 cyklu1 56 mg/m²	i.v.	1, 2, 8, 9 oraz 15 i 16 dzień	Cykle 28 dni Do progresji
Deksametazon	20 mg	i.v. lub p.o.	1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23	

Lek	Dawka	Droga podania	Dni podania	Uwagi
PanoVD				
Bortezomib	1,3 mg/m ²	i.v. lub s.c.	1,4,8 i 11 cykli 21–dniowych (cykle 1–8) oraz 1, 8, 22 i 29 cykli 42–dniowych (cykle 9–12)	Cykle 1–8 21-dniowe, cykle 9–12 42-dniowe
Deksametazon	40 mg	p.o.	1,2,4,5,8,9 i 11,12 cykli 21–dniowych (cykle 1–8) oraz 1,2,8,9,22,23 i 29, 30 cykli 42-dniowych (cykle 9–12)	
Panobinostat	20 mg	p.o.	1,3,5,8,10 i 12 cykli 21–dniowych (cykle 1–8) oraz 1,3,5,8,10,12,22, 24, 26, 29,31 i 33 cykli 42-dniowych (cykle 9–12)	
DRD				
Daratumumab	16 mg/kg i.v. lub 1800 mg s.c.	i.v. lub s.c.	co 7 dni w cyklu 1 oraz 2, co 14 dni w cyklach 3–6, następnie co 28	Cykl 28 dni do progresji
Lenalidomid	25 mg	p.o.	1–21	
Deksametazon	40 mg (20 mg >75 r.ż.)	p.o.	1, 8, 15, 22	
KRD				
Karfilzomib	20 mg/m ² dzień 1 i 2 cyklu 1 27 mg/m ²	i.v.	1, 2, 8, 9, 15, 16 od 13 cyklu 1, 2, 15, 16	Cykl 28 dni, rekomenduje się stosowanie przez 18 cykli chociaż stosowanie do progresji jest dopuszczalne
Lenalidomid	25 mg	p.o.	1–21	
Deksametazon	40 mg	p.o.	1, 8, 15, 22	
EloRD				
Elotuzumab	10 mg/kg	i.v.	1, 8, 15 i 22 1 i 15 od cyklu 3	Cykl 28 dni do progresji
Lenalidomid	25 mg	p.o.	1–21	
Deksametazon	36 mg 40 mg	p.o. / i.v. p.o.	28 mg doustnie, 3–24 godziny przed elotuzumabem i 8 mg i.v. 45–90 minut przed elotuzumabem 8 oraz 22 cyklu 3 oraz kolejnych	
IksaRD				
Iksazomib	4 mg	p.o.	1, 8, 15	Cykl 28 dni do progresji
Lenalidomid	25 mg	p.o.	1-21	
Deksametazon	40 mg	p.o.	1, 8, 15, 22	
RD				
Lenalidomid	25 mg	p.o.	1, 8, 15	Cykl 28 dni do progresji
Deksametazon	40 mg	p.o.	1–4, 9–12, 17–20	
RVD				
Lenalidomid	25 mg	p.o.	1–14	Cykl 28 dni do 8 cykli
Bortezomib	1,0 mg/m ²	i.v.	1, 4, 8, 11	
Deksametazon	20 mg 10 mg od 5 cyklu	p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	

Lek	Dawka	Droga podania	Dni podania	Uwagi
VD				
Bortezomib	1,3 mg/m²	i.v. lub s.c.	1, 4, 8, 11	Cykl 21 dni do progresji
Deksametazon	20 mg	p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	
PD				
Pomalidomid	4 mg	p.o.	1–21	Cykl 28 dni do progresji
Deksametazon	40 mg 20 mg >75 r.ż.	p.o.	1, 8, 15, 22	
IzaPD				
Izatuksymab	25 mg	p.o.	1, 8, 15, 22 1, 15 od cyklu 2	Cykl 28 dni do progresji
Pomalidomid	4 mg	p.o.	1–21	
Deksametazon	40 mg 20 mg >75 r.ż.	p.o. / i.v.	1, 8, 15, 22	
EloPD				
Elotuzumab	10 mg/kg 20 mg/kg od cyklu 3	i.v.	1, 8, 15, 22 1, 15 od cyklu 3	Cykl 28 dni do progresji
Pomalidomid	4 mg	p.o.	1–21	
Deksametazon	36 mg 16 mg >75 r.ż. 40 mg 20 mg>75rż	p.o. / i.v.	28 mg (8 mg >75rż) po, 3–24 godziny przed elotuzumabem i 8 mg i.v. 45–90 minut przed elotuzumabem 8 oraz 22 cyklu 3 oraz kolejnych 1, 8, 15, 22	
PCD				
Pomalidomid	4 mg	p.o.	1–21	Cykl 28 dni do progresji
Cyklofosfamid	300 mg	p.o.	1, 8, 15, 22	
Deksametazon	40 mg	p.o.	1–4, 15–18	
Belantamab mafodotin				
Belantamab mafodotin	2.5 mg/kg	i.v.	co 3 tygodnie	Do progresji
BBD				
Bendamustyna	70 mg/m²	i.v.	1, 8	Cykl 28 dni do 4 cykli
Bortezomib	1,3 mg/m²	i.v. lub s.c.	1, 4, 8, 11	
Deksametazon	20 mg	p.o.	1–4, 8–11	
BTP				
Bendamustyna	70 mg/m²	i.v.	1, 2	Cykl 28 dni do 10 cykli
Talidomid	100 mg	p.o.	stosowanie ciągłe	
Prednizon	100 mg	p.o.	1, 8, 15, 22	

Lek	Dawka	Droga podania	Dni podania	Uwagi
DT PACE				
Talidomid	400 mg	p.o.	stosowanie ciągłe	Do objawów nietolerancji
Deksametazon	40 mg	i.v.	1-4	
Cisplatyna	10 mg	i.v.	1-4	
Doksorubicyna	10 mg/m ²	i.v.	1-4	
Cyklofosfamid	400 mg/m ²	i.v.	1-4	
Etopozyd	40 mg/m ²	i.v.	1-4	

Tabela 8.2. Dostępne w Polsce terapie w leczeniu nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego z wykorzystaniem nowych leków

Rd (lenalidomid + deksametazon)	KRd (karfilzomib + lenalidomid + deksametazon)	DVD (daratumumab + bortezomib + deksametazon)	PomDex (pomalidomid + deksametazon)
Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim ≥ 18 lat, u których spełniony jest co najmniej 1 z warunków:	Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym ≥ 18 lat, u których spełnione są następujące warunki:	Do programu kwalifikowani są dorośli (≥ 18 lat) chorzy na nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytoowego, którzy spełniają 1 z kryteriów:	
• stosowano co najmniej 2 poprzedzające protokoły leczenia • stosowano uprzednio co najmniej 1 protokół leczenia i wystąpiła po nim polineuropatia obwodowa co najmniej 2. stopnia, jeśli ten protokół obejmował talidomid, lub co najmniej 3. stopnia, jeśli ten protokół obejmował bortezomib • u chorego nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i w pierwszym rzucie leczenia stosowano bortezomib	• stosowano 1, 2 lub 3 poprzedzające protokoły leczenia • w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia zastosowano bortezomib i/lub lek immunomodulujący (talidomid, lenalidomid lub pomalidomid) • nie uzyskano remisji częściowej po 4 cyklach wg protokołu zawierającego bortezomib lub stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 cyklach leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia	• zastosowano jedną linię leczenia, obejmującą bortezomib oraz przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i celowe jest ponowne leczenie bortezomibem zgodnie z zaleceniami klinicznymi pod warunkiem niewystępowania polineuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego ≥ 2. stopnia • zastosowano 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid	Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim ≥ 18 lat, u których stosowano uprzednio co najmniej 2 schematy leczenia obejmujące zarówno lenalidomid, jak i bortezomib i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby

Rd (lenalidomid + deksametazon)	KRd (karfilzomib + lenalidomid + deksametazon)	DVD (daratumumab + bortezomib + deksametazon)	PomDex (pomalidomid + deksametazon)
Lenalidomid: zalecana dawka początkowa: 25 mg p.o. raz na dobę w dniach 1.–21., w powtarzanych 28-dniowych cyklach Deksametazon: zalecana dawka: 40 mg p.o. raz na dobę w dniach 1.–4., 9.–12. i 17.–20. każdego 28-dniowego cyklu przez pierwsze 4 cykle leczenia, a następnie 40 mg raz na dobę w dniach 1.–4. co 28 dni	Karfilzomib: jest podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 10 min w 2 kolejne dni tygodnia przez okres 3 tygodni (dzień 1., 2., 8., 9., 15. i 16.), po czym następuje 12-dniowy okres bez leczenia (od 17. do 28. dnia). Karfilzomib jest podawany w dawce początkowej wynoszącej 20 mg/m² p.c. w 1. i 2. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 44 mg). Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę należy zwiększyć do 27 mg/m² p.c. w 8. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 60 mg) Lenalidomid: zalecana dawka początkowa: 25 mg p.o. raz na dobę w dniach 1.–21., w powtarzanych 28-dniowych cyklach Deksametazon: 40 mg p.o. lub i.v. raz na dobę w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu trwającego 28 dni	Daratumumab w dawce 16 mg/kg mc. jest podawany we wlewie dożylnym raz w tygodniu w tygodniach 1.–9., co 3 tygodnie w tygodniach 10.–24. oraz co 4 tygodnie od 25. tygodnia leczenia do progresji choroby lub niekceptowalnej toksyczności Bortezomib jest podawany we wstrzyknięciu s.c. lub infuzji i.v. w dawce 1,3 mg/m² p.c. 2 razy w tygodniu przez 2 tygodnie (dni 1., 4., 8. i 11.) w powtarzalnych cyklach terapii trwających 21 dni (3 tygodnie) przez 8 cykli Deksametazon jest podawany p.o. w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. każdego z 8 cykli bortezomibu (80 mg/tydzień przez 2 z 3 tygodni cyklu bortezomibu) lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku > 75 lat, BMI <18,5, ze źle kontrolowaną cukrzycą	Pomalidomid: zalecana dawka początkowa: 4 mg p.o. raz na dobę w dniach 1.–21., w powtarzanych 28-dniowych cyklach Deksametazon: zalecana dawka: 40 mg (20 mg u chorych >75 lat) p.o. raz na dobę w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego 28-dniowego cyklu leczenia

BMI (body mass index) — wskaźnik masy ciała; s.c. (subcutaneous) — podskórnie; i.v. (intravenous) — dożylnie; p.o. (per os) — doustnie

LITERATURA

Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, Benboubker L, Cook G, Leiba M, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia* 2020;34:1875–84. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0711-6>.

Cook G, Williams C, Brown JM, Cairns DA, Cavenagh J, Snowden JA, et al. High-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation as consolidation therapy in patients with relapsed multiple myeloma after previous autologous stem-cell transplantation (NCRI Myeloma X Relapse [Intensive trial]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:874–85. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70245-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70245-1).

Delforge M, Baz RC, Cavo M, Callander NS, Ghobadi A, Rodriguez-Otero P, et al. KarMMa-3: A Phase 3 Study of Idecabtagene Vicleucel (ide-cel, bb2121), a BCMA-Directed CAR T Cell Therapy Vs Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Blood* 2020;136:24–5. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-137156>.

Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau J-L, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070594>.

Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2018;379:1811–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805762>.

Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 2016;17:27–38. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00464-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00464-7).

Dimopoulos MA, Stewart AK, Masszi T, Špička I, Oriol A, Hájek R, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma categorised by age: secondary analysis from the phase 3 ASPIRE study. *Br J Haematol* 2017;177:404–13. <https://doi.org/10.1111/bjh.14549>.

Garderet L, Kuhnowski F, Berge B, Roussel M, Escoffre-Barbe M, Lafon I, et al. Pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *Blood* 2018;132:2555–63. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-07-863829>.

Grosicki S, Simonova M, Spicka I, Pour L, Kriachok I, Gavriatopoulou M, et al. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl* 2020;396:1563–73. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32292-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32292-3).

Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17:e328–46. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30206-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30206-6).

Laubach J, Garderet L, Mahindra A, Gahrton G, Caers J, Sezer O, et al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 2016;30:1005–17. <https://doi.org/10.1038/leu.2015.356>.

Lee C-K, Barlogie B, Munshi N, Zangari M, Fassas A, Jacobson J, et al. 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.01.055>.

Lee HS, Kim K, Kim SJ, Lee J-J, Kim I, Kim JS, et al. Pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone for elderly patients with relapsed and refractory multiple myeloma: A study of the Korean Multiple Myeloma Working Party (KMMWP-164 study). *Am J Hematol* 2020;95:413–21. <https://doi.org/10.1002/ajh.25726>.

Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020;21:207–21. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30788-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30788-0).

Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet* 2016;387:1551–60. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01120-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01120-4).

Ludwig H, Kasparu H, Leitgeb C, Rauch E, Linkesch W, Zojer N, et al. Bendamustine-bortezomib-dexamethasone is an active and well-tolerated regimen in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 2014;123:985–91. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-08-521468>.

Madduri D, Usmani SZ, Jagannath S, Singh I, Zudaire E, Yeh T-M, et al. Results from CARTITUDE-1: A Phase 1b/2 Study of JNJ-4528, a CAR-T Cell Therapy Directed Against B-Cell Maturation Antigen (BCMA), in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (R/R MM). *Blood* 2019;134:577–577. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-121731>.

Miguel JS, 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. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70380-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70380-2).

Montefusco V, Corso A, Galli M, Ardoino I, Pezzatti S, Carniti C, et al. Bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone versus lenalidomide, cyclophosphamide, dexamethasone in multiple myeloma patients at first relapse. *Br J Haematol* 2020;188:907–17. <https://doi.org/10.1111/bjh.16287>.

Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016;374:1621–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516282>.

Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2017;28:iv52–61. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx096>.

Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:754–66. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606038>.

Pillarisetti K, Powers G, Luistro L, Babich A, Baldwin E, Li Y, et al. Teclistamab is an active T cell–redirecting bispecific antibody against B-cell maturation antigen for multiple myeloma. *Blood Adv* 2020;4:4538–49. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002393>.

Richardson PG, Attal M, Campana F, Le-Guenneec S, Hui A-M, Risse M-L, et al. Isatuximab plus pomalidomide/dexamethasone versus pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA Phase III study design. *Future Oncol Lond Engl* 2018;14:1035–47. <https://doi.org/10.2217/fon-2017-0616>.

Richardson PG, Hungria VTM, Yoon S-S, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: outcomes by prior treatment. *Blood* 2016;127:713–21. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-09-665018>.

Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:781–94. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30152-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30152-4).

Richardson PG, Xie W, Jagannath S, Jakubowiak A, Lonial S, Raje NS, et al. A phase 2 trial of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed/refractory myeloma. *Blood* 2014;123:1461–9. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-07-517276>.

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. <https://doi.org/10.1111/bjh.13435>.

Siegel DS, Schiller GJ, Song KW, Agajanian R, Stockerl-Goldstein K, Kaya H, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in relapsed refractory multiple myeloma after lenalidomide treatment failure. *Br J Haematol* 2020;188:501–10. <https://doi.org/10.1111/bjh.16213>.

Sonneveld P, Broijl A. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Haematologica* 2016;101:396–406. <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.129189>.

9. ODRĘBNOŚCI W LECZENIU STARSZYCH CHORYCH NA SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO

Analiza zachorowań na szpiczaka plazmocytozowego 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 plazmocytozowego 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. 9.1.) oraz odpowiednie dawkowanie (Tab. 9.2.).

PODSUMOWANIE:

- Zastosowanie nowych leków znacznie poprawiło wyniki leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozowego 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

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.

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.

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

Czynniki ryzyka:

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

Pełnodawkowa kuracja (go go)	Mniej agresywne leczenie (moderate go)	Leczenie oszczędzające (slow go)
Bez czynników ryzyka	Przynajmniej 1 z 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 9.2. Proponowana redukcja dawek leków u chorych starszych ze względu na stan ogólny

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

10. ZASADY RADIOTERAPII W SZPICZAKU PLAZMOCYTOWYM

Zastosowania radioterapii chorych na szpiczaka plazmocytozowego obejmuje:

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

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

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

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

Pierwotny odosobniony szpiczak plazmocytozowy występuje u 10% chorych na szpiczaki z czego 6-8% w lokalizacji kostnej i 2-4% w umiejscowieniu pozakostnym. W lokalizacji kostnej choroba obejmuje najczęściej kręgi i miednicę. Po zastosowaniu radioterapii uzyskuje się mały odsetek nawrotów miejscowych (4-11%), dziesięcioletni czas wolny od nawrotu choroby wynosi 54% a przeżycia całkowite w tym okresie – 35%. U 50-60% chorych dochodzi do transformacji procesu nowotworowego w postać szpiczaka plazmocytozowego. Ostatnio IMWG wyróżniło dodatkowe postacie plazmocytozy z minimalnym zajęciem szpiku. Do postawienia rozpoznania konieczne jest spełnienie wszystkich 4 kryteriów:

- Udowodniona badaniem histopatologicznym obecność klonalnych komórek plazmatycznych w tkance kostnej lub tkance miękkiej;
- Klonalne plazmocyty szpiku kostnego <10%;

- Prawidłowe badanie rtg i MRI (lub CT) kręgosłupa i miednicy (z wyjątkiem pierwotnej pojedynczej zmiany kostnej);
- Brak uszkodzeń narządowych SLiM CRAB, które można przypisać proliferacji komórek plazmatycznych.

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

RADIOTERAPIA RADYKALNA IZOLOWANEJ POSTACI SZPICZAKA

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

IZOLOWANY SZPICZAK POZAKOSTNY

Określenie objętości napromieniania wg lokalizacji i diagnostyki CT oraz w określonych sytuacjach klinicznych wg MR (np. w szpiczaku zatok obocznych nosa możliwe jest wtedy rozróżnienie nowotworu od zmian zapalnych). Obszar i techniki radioterapii planuje się podobnie jak w przypadku innych nowotworów nabłonkowych danej lokalizacji i jak w przypadkach szpiczaka odosobnionego kostnego. 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 plazmacytów kości dochodzi do zmian degeneracyjno-martwiczych komórek nowotworowych z następowym rozrostem kolagenu. Rekalcyfikacja w ogniskach zmian litycznych rozpoczyna się 3-6 tygodni od napromieniania i osiąga maksimum pod koniec 2 miesiąca. Białko monoklonalne znika po radioterapii u 25-50% pacjentów. Chorzy z rozległymi uszkodzeniami osteolitycznymi kości podporowych (kość udowa, kość ramienna), 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 (gwoźdźcia 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 nagłych – wymagają szybkiej diagnostyki i terapii (konieczność interwencji w okresie 24-48 godzin od wydarzenia). Chirurgiczna dekompresja, zwłaszcza w przypadkach masywnego ucisku na rdzeń, jest postępowaniem z wyboru przed podjęciem radioterapii. Stosuje się zabiegi wertebro- i kifoplastyki.

W przypadkach nieznacznego ucisku na rdzeń można podjąć radioterapię z równoczesnym podawaniem dużych dawek sterydów, bez konieczności poddawania chorego zabiegowi operacyjnemu. Zalecane 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-

todą 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 trójukładowymi 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

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

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.

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.

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.

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

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.

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.

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.

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

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.

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

11. NIEWYDOLNOŚĆ NEREK U CHORYCH NA SZPICZAKA

Uszkodzenie nerek, które występuje nawet u 50% chorych na szpiczaka jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka, determinujących krótszy czas przeżycia w tej chorobie. Z drugiej strony badania wielośrodkowe dowiodły, że mediana przeżycia chorych z dysfunkcją nerek, u których 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 Pönscha. 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 skutkowała wysokim odsetkiem odpowiedzi nerkowych. Trwają randomizowane badania dotyczące znaczenia HCO i chemioterapii opartej na inhibitorach proteasomu i lekach immunomodulujących. Wstępne doniesienia są satysfakcjonujące, niektórzy pacjenci mogą uzyskać korzyść z leczenia skojarzonego, ale nie są to procedury standardowe.

Nie ma rekomendacji dotyczących postępowania u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek w aspekcie przeszczepienia nerki. Biorąc pod uwagę fakt, że około 6-10% chorych na MM przeżywa bez nawrotu > 10 lat, 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 rozważać u młodych chorych, bez wysokiego ryzyka cytogenetycznego, którzy osiągnęli całkowitą remisję hematologiczną. Pod uwagę należy jednak wziąć ryzyko utraty przeszczepu w przypadku nawrotu choroby oraz ryzyko powikłań związanych z koniecznością przewlekłego stosowania leczenia immunosupresyjnego.

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 plazmocytozów, 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 skrinigowe w kierunku monoklonalnych immunoglobulin, oraz ścisła współpraca hematologów i nefrologów.

Podział nefropatii spowodowanych obecnością białka monoklonalnego przedstawiono na [rycinie 11.1](#).

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. 11.1. Podział nefropatii spowodowanych obecnością białka monoklonal

LITERATURA

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

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

Dimopoulos MA, Roussou M, Gkotsamanidou 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.

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

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

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

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.

12. POLINEUROPATIA INDUKOWANA CHEMIOTERAPIĄ

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

Redukcja dawki talidomidu i bortezomibu nadal pozostaje „złotym standardem” zapobiegania polineuropatii, złagodzenie polineuropatii można osiągnąć również poprzez stosowanie bortezomibu podskórnie, podawanie leku jeden raz w tygodniu, włączenie deksametazonu w dniu podania inhibitora 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 plazmocytowym 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 12.1. Analgetyki opioidowe są rekomendowane jako leczenie drugiej linii. Przeprowadzone badania nie potwierdziły neuroprotekcijnego 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 12.1. Leczenie bólu neuropatycznego

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

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

Beijers AJ, Vreugdenhil G, Oerlemans S 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.

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

Dimopoulos MA, Mateos MV, Richardson PG 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.

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 Onocol* 2017; 35: 746-51.

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

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.

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.

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.

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

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.

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

Smith EM, Pang H, Cirrincione C 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.

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

Wang J, Kyle A, Vidasheva 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.

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

13. 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. nadlepkosć
 - b. świeżo rozpoznana choroba
 - c. niewydolność nerek
 - d. zwiększona aktywność białka C-reaktywnego
 - e. obecne nieprawidłowości w zakresie chromosomu 11
 - f. choroba łańcuchów lekkich
2. Czynniki zależne od pacjenta:
 - a. przebyte zakrzepowe zapalenie żył
 - b. unieruchomienie, paraplegia
 - c. starszy wiek
 - d. otyłość
 - e. genetyczne predyspozycje do zakrzepicy
 - f. choroby współistniejące, zabiegi operacyjne
3. Czynniki zależne od leczenia
 - a. polichemioterapia
 - b. leczenie talidomidem, lenalidomidem, pomalidomidem
 - c. stosowanie dużych dawek deksametazonu
 - d. 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 drobno-cząsteczkową (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, aspiryną i warfaryną wykazują porównywalną skuteczność w profilaktyce zakrzepicy w porównaniu z heparyną niskocząsteczkową, z wyjątkiem starszych chorych, u których warfaryna w porównaniu z LDWH była mniej skuteczna.

W kolejnym randomizowanym badaniu wzięto udział 342 chorych ze świeżo zdiagnozowanym szpiczakiem, u których rozpoczęto leczenie lenalidomidem, jako profilaktykę zastosowano małą dawkę aspiryny (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 plazmocytozowego, 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 dwo-

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

U chorych na MGUS konieczne są badania określające czynniki ryzyka powikłań zakrzepowych oraz standaryzacja leczenia.

NOWE LEKI A ZAKRZEPICA ŻYŁNA

Przeprowadzone dotychczas badania nowych leków takich jak pomalidomid, karfilzomib, daratumumab czy elotuzumab wykazały mniejsze ryzyko zakrzepicy w czasie ich zastosowania, w porównaniu do talidomidu i lenalidomidu. W badaniu Leleu, zakrzepica żylna wystąpiła u 2% RRMM leczonych pomalidomidem i małymi dawkami deksametazonu oraz u 3% leczonych tylko pomalidomidem. 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

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

Carrier M, Le Gal G, Tay J 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.

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

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.

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

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

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.

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.

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.

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.

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

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.

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.

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.

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.

14. 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 tłący się szpiczak plazmocytowy). Jednak niektórzy eksperci zalecają takie leczenie u pacjentów z grup wysokiego ryzyka progresji do objawowego szpiczaka plazmocyтового.

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 kłodronowego. W praktyce jest on również preferowany ze względu na skrócony czas podawania we wlewie.
- kwas pamidronowy 30-90 mg i.v. co 3-4 tygodnie. Wykazano, że dawki 30 lub 60 mg i.v. są równie skuteczne, co dawka 90 mg kwasu pamidronowego, natomiast mogą wiązać się z mniejszą częstością działań niepożądanych.
- kwas kłodronowy 1600 mg/dz (2 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 plazmocyowego. 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 plazmocyowego 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 pulsus 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 HIPERKALCEMII

Szpiczak plazmocytowy należy do nowotworów szczególnie często, bo aż w 20–40% przypadków,

powikłanych rozwojem hiperkalcemii. Ostra hiperkalcemia może się objawiać między innymi zaburzeniami ze strony ośrodkowego układu nerwowego (splątanie, dezorientacja, śpiączka hiperkalcemiczna), nudnościami i wymiotami, miopatią, zaparciami, objawami zapalenia trzustki, zwiększonym pragnieniem, wielomoczem oraz prowadzić do ostrej niewydolności nerek.

Postępowanie lecznicze w hiperkalcemii powinno obejmować następujące działania:

1. Podstawowe znaczenie ma nawodnienie pacjenta i uzyskanie wysokiej diurezy. W ciężkiej i umiarkowanej hiperkalcemii stosuje się dożylny wlew 0,9% NaCl w ilości uzależnionej od stanu nawodnienia pacjenta. W hiperkalcemii przewlekłej i łagodnej - doustne przyjmowanie płynów 3–4 l/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. Dożylne 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 redukować 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

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.

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.

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.

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.

15. LECZENIE WSPOMAGAJĄCE

LECZENIE WSPOMAGAJĄCE W SZPICZAKU PLAZMOCYTOWYM

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

NIEDOKRWISTOŚĆ W SZPICZAKU PLAZMOCYTOWYM

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

Standardowym sposobem leczenia niedokrwistości w szpiczaku plazmocytowym są transfuzje koncentratów krwinek czerwonych (KKCz) oraz stosowanie czynników stymulujących erytropoezę (*erythropoiesis-stimulating agents*, 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 15.1.

Wskazania do stosowania czynników stymulujących erytropoezę zostały opracowane przez Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ASCO) we współpracy z Amerykańskim Towarzystwem Hematologicznym (ASH), a w Europie przez Europejską Organizację Badań i Leczenia Nowotworów (EORTC).

Zmodyfikowane zalecenia ASCO/ASH i EORTC do stosowania ESA w leczeniu niedokrwistości towarzyszącej chorobom nowotworowym:

1. W przypadku wystąpienia niedokrwistości niezbędne jest przeprowadzenie dokładnego wywiadu chorobowego, badania fizykalnego pacjenta oraz wykonanie badań biochemicznych mających pomóc w ustaleniu przyczyny anemii. Niezbędne jest uwzględnienie chorób towarzyszących, w tym szczególnie choroby niedokrwiennej serca, niewydolności krążenia, chorób płuc, niewydolności nerek, jak również ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych.

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

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 µg/kg m.c. 1x na 3 tygodnie s.c. W praktyce 500µg/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 chemioradioterapią, gdy stężenie HGB < 10 g/dl. Można rozważyć zastosowanie ESA w przypadku, gdy stężenie HGB wynosi 10-12 g/dl, jeżeli istnieją inne choroby towarzyszące powodujące znaczne ograniczenie rezerwy płucno - sercowej chorego, lub gdy niedokrwistość powoduje znaczny spadek aktywności życiowej pacjenta. 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 15.1.
4. Celem leczenia czynnikami stymulującymi erytropoezę jest uzyskanie stężenia hemoglobiny ≤ 12 g/dl. Stwierdzono, że dalszy wzrost stężenia hemoglobiny powoduje zwiększenie powikłań zakrzepowo-zatorowych i wzrost ryzyka zgonu pacjenta.
5. Przy braku odpowiedzi na leczenie ESA, gdy wzrost HGB < 1-2 g/dl po 6-8 tygodniach leczenia, nie zaleca się eskalacji dawki czynników stymulujących erytropoezę. Zalecenia ASCO/ASH i EORTC nie zalecają eskalacji dawek ESA, gdyż nie ma przekonujących dowodów na skuteczność tego typu postępowania. Podwyższenie dawki zalecane jest zaś przez FDA, jak przedstawiono w tabeli 15.1.
6. U chorych, u których uzyskano zwiększenie stężenia hemoglobiny do około 12 g/dl, należy stosować leczenie podtrzymujące przy pomocy najmniejszej skutecznej dawki lub przez 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 autoprzeciwciał 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 rytynowo, 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 skuteczny 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

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

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.

Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, et al. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology Clinical Practice Guideline on the Use of Epoetin and Darbepoetin in Adult Patients With Cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 4996-5010.

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

W szpiczaku plazmocytowym nacieki w kościach kręgosłupa występują w większości przypadków, a w około 30% są przyczyną złamań kompresyjnych trzonów kręgów. Złamania te są jedno lub wielopoziomowe i w konsekwencji doprowadzają do postępującego obniżenia wysokości trzonów, nierzadko aż do ich całkowitego zapadnięcia się. Postępująca deformacja kręgosłupa - załamanie osi, kyfotyzacja szyjno piersiowa i piersiowa oraz wyrównanie lordozy lędźwiowej - w połączeniu z bólem miejscowym i korzeniowym doprowadza do upośledzenia funkcji narządu ruchu. Opasujące bóle klatki piersiowej mogą powodować upośledzenie wentylacji, doprowadzając do zmniejszenia pojemności oddechowej płuc, a w zaawansowanych przypadkach do ograniczenia tolerancji wysiłku oraz do zwiększenia ryzyka infekcji płuc. W zakresie odcinka lędźwiowego kręgosłupa ból promieniujący do jamy brzusznej skutkuje niekiedy upośledzeniem taknienia i spadkiem wagi ciała. Masa nowotworu wrastająca do kanału kręgowego powoduje ucisk na rdzeń kręgowy i ogon koński, a także może uciskać pojedyncze korzenie. Opisywane objawy nie są proporcjonalne do stanu zniekształcenia kręgosłupa obserwowanego w badaniach obrazowych i często pacjent z wielopoziomymi deformacjami nie odczuwa istotnych dolegliwości, a przeciwnie jednopoziomowe złamanie kompresyjne ze znacznego stopnia deformacją trzonu może powodować dokuczliwe dolegliwości bólowe.

Leczenie choroby zasadniczej staje się coraz bardziej skuteczne, co powoduje zwrócenie większej uwagi na komfort życia tych pacjentów i konieczność utrzymania sprawności narządu ruchu, w tym jak najlepszego stanu kręgosłupa. Nie zawsze możliwe jest naprawienie istniejących już deformacji trzonów, natomiast najważniejszym celem leczenia jest zwalczanie bólu w sposób najmniej inwazyjny i nie powodujący istotnego zaburzenia w prowadzeniu kolejnych cykli chemioterapii. Takim skutecznym leczeniem okazała się przezskórna wertebroplastyka (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 deformacji trzonu lub/i nacieku i możliwie szybkiego zareagowania na pojawiający się ból. Opanowanie bólu znacznie podnosi komfort życia i nie stanowi przeszkody we wdrożeniu alternatywnych i uzupełniających metod leczenia, takich jak radioterapia i farmakoterapia przeciwbólowa, oraz nie koliduje z systemową farmakoterapią antyszpiczakową. Wertebroplastyka może być zastosowana także przed wdrożeniem radioterapii, lub zamiast niej.

PRZECIWWSKAZANIA

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

Destrukcja tylnej ściany kręgu i wnikanie guza do przestrzeni nadoponowej jest względnym przeciwwskazaniem do PW, jeżeli nie ma deficytu neurologicznego. Także zmiany zlokalizowane powyżej poziomu trzeciego kręgu piersiowego, ze względu na trudności anatomiczne stanowią względne przeciwwskazanie do zastosowania metody przezskórnej.

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 kręgow 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

- 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.
- 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.
- 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.
- Khan OA, Binjiki W, Kallmes DF. Vertebral augmentation in patients with multiple myeloma: a pooled analysis of published case series. *AJNR* 2014; 35: 207-210.
- Layton KF, Thielen KR, Cloft HJ, Kallmes DF. Acute vertebral compression fractures In patients with multiple myeloma: evaluation of vertebral body edema patterns on MR imaging and the implications for vertebroplasty. *AJNR* 2006; 27: 1732-1734.
- Ramos L, de Las Heras JA, Sanchez S i wsp. Medium-term results of percutaneous vertebroplasty in multiple myeloma. *Eur J Haematol.* 2006; 77: 7-13.
- Shimony JS, Gilula LA, Zeller AJ, Brown DB Percutaneous vertebroplasty for malignant compression fractures with epidural involvement. *Radiology* 2004; 232: 846-853.

17. LECZENIE PALIATYWNE I TERAPIA METRONOMICZNA

Chorzy z 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 9.2. 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

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

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.

18. ZALECENIA TERAPEUTYCZNE DOTYCZĄCE INNYCH DYSKRAZJI PLAZMOCYTOWYCH

UKŁADOWA AMYLOIDOZA ŁAŃCUCHÓW LEKKICH (AMYLOIDOZA AL)

Cechą charakterystyczną grupy chorób określanych mianem amyloidozy jest odkładanie się białka w postaci włókienek amyloidowych przyjmujących strukturę białkową typu kartki β w przestrzeniach pozakomórkowych. Wyróżnia się ok. 30 różnych białek prekursorowych mogących zapoczątkować rozwój jednego z typów amyloidozy. Najczęstszym typem układowej amyloidozy jest amyloidoz 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 amyloidoz 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) amyloidoz 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 18.1. zestawiono najczęściej zajęte narządy i układy w przebiegu amyloidozy AL. U 1/3 chorych stwierdzane jest zajęcie więcej niż 2 narządów.

Tabela 18.1. Częstość zajęcia narządowego u chorych na AL

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

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

W przypadku istotnego podejrzenia amyloidozy i ujemnego wyniku barwienia czerwienią Kongo tkanki tłuszczowej i szpiku należy rozważyć biopsję innej tkanki, przede wszystkim zajętego narządu, np. nerki. Stwierdzenia depozytów amyloidu w dowolnej tkance pozwala na rozpoznanie amyloidozy, natomiast wykazanie immunoglobulinowego białka monoklonalnego (tzn. obecności białka M w surowicy i/lub moczu i/lub nieprawidłowego stosunku FLC κ/λ w surowicy) lub klonu plazmocytozy w szpiku, przemawia za rozpoznaniem amyloidozy AL. Należy jednak pamiętać o możliwości współistnienia MGUS i innego 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.

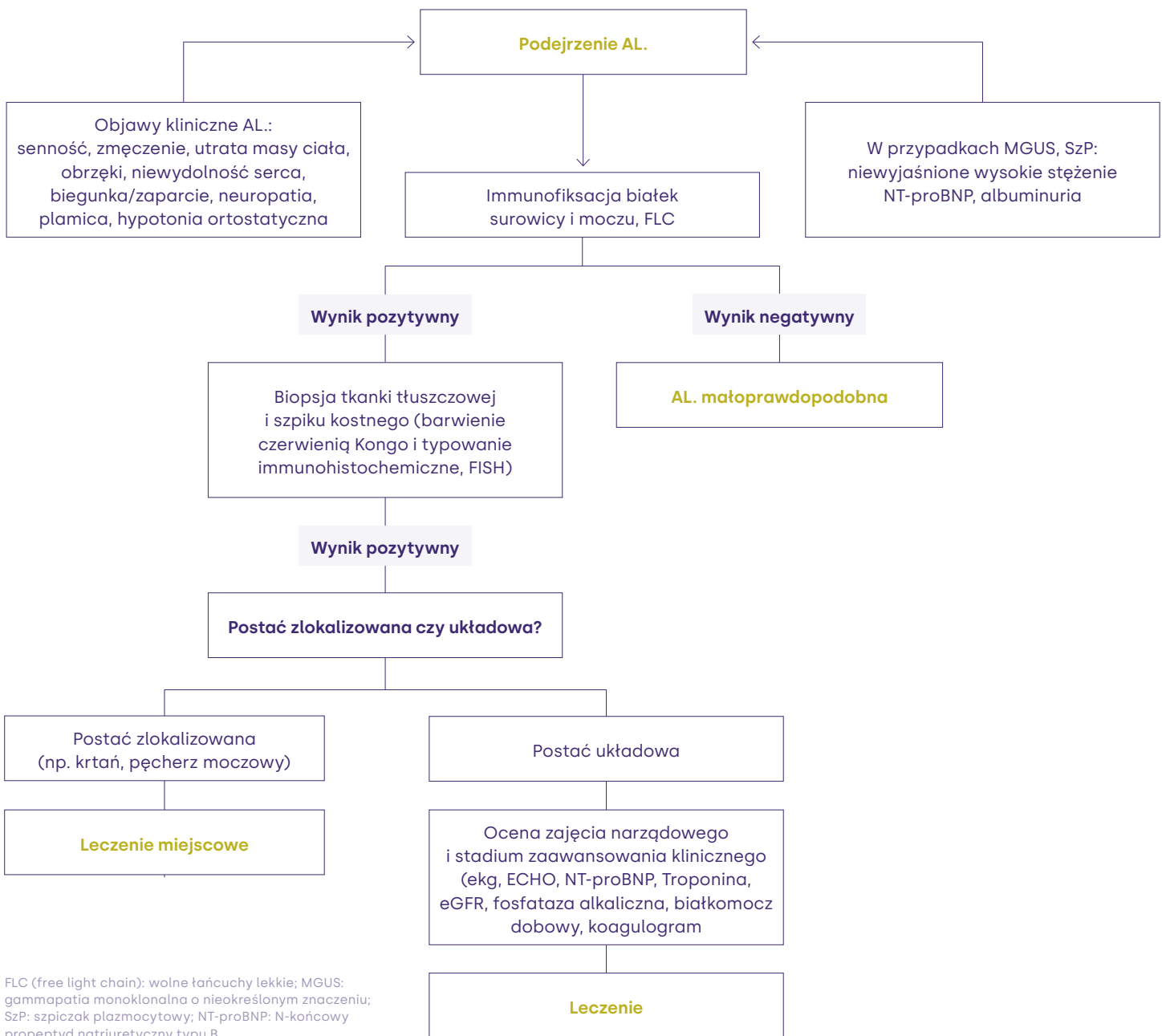
W tabeli 18.2. zestawiono badania diagnostyczne niezbędne do wykonania przy podejrzeniu AL, natomiast na rycinie 18.1. przedstawiono algorytm postępowania diagnostycznego u chorych z podejrzeniem AL.

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

Diagnostyka tkankowa	• Biopsja tkanki tłuszczowej • Biopsja błony śluzowej dziąsła lub odbytnicy • Biopsja zajętego narządu
Typowanie amyloidu	• Badanie immunohistochemiczne (mikroskopia immunoelektronowa – jeśli jest dostępna) • Spektrometria mas • Analiza DNA
Badania wykrywające klonalne plazmocyty/limfocyty B	• Badanie elektroforezy i immunofiksacji białek surowicy i moczu • Badanie wolnych łańcuchów lekkich w surowicy • Badanie histopatologiczne i cytometryczne szpiku kostnego • FISH (opcjonalnie) • Badania obrazowe układu kostnego
Ocena zajęcia narządowego	Serce • Stężenie NT-proBNP (lub BNP) • Stężenie troponiny T lub I • Badanie echokardiograficzne serca • Badanie elektrokardiograficzne (dodatkowo badanie metodą Holtera) • Badanie rezonansu magnetycznego (jeśli jest wskazany) Nerki • Dobowa zbiórka moczu na białko • Stężenie kreatyniny w surowicy, klirens kreatyniny Wątroba • Badania oceniające funkcję wątroby (szczególnie stężenie fosfatazy alkalicznej) • Badanie ultrasonograficzne wątroby Nerwy • Badanie przewodnictwa nerwowego • Badanie całego ciała oceniające obecność złogów amyloidu • 125I scyntygrafia SAP (jeśli jest dostępna)

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



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, transtyreynie (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 18.3. Kryteria rozpoznania układowej amyloidozy łańcuchów lekkich i zespołu POEMS

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

KRYTERIA ROZPOZNANIA AMYLOIDOZY AL

W tabeli 18.3. 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 18.4.

LECZENIE

Najważniejszym celem współczesnego leczenia amyloidozy AL jest eliminacja produkujących prekursor amyloidu klonalnych plazmacytów za pomocą schematów chemioterapii i immunoterapii opartych na terapiach stosowanych w szpiczaku plazmacytowym. 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. 18.5.).

GRUPA NISKIEGO RYZYKA

Stanowi ją jedynie około 15% chorych na amyloidozę AL, u których ze względu na młodszy wiek, dobry stan ogólny i niskie zaawansowanie choroby, procedura 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 obarczona bardzo wysokim ryzykiem ciężkich powikłań (nawet do 40% zgonów zależnych od leczenia (*treatment-related mortality*, TRM), opracowano szereg ścisłych przeciwwskazań dyskwalifikujących z tej procedury. Takie postępowanie znacznie ograniczyło liczbę potencjalnych 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 18.6. kryteria kwalifikacji do autoHSCT.

W ramach procedury autoHSCT stosuje się standardowe kondycjonowanie MEL200, podobnie jak w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego. Zabieg można wykonać bez wstępnej chemioterapii redukującej masę nowotworu z wyjątkiem chorych z wyjściowym odsetkiem klonalnych plazmocytoów 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 konsolidującego 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 stan-

dardowych schematów w pełnych dawkach (Tab. 18.7.). 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. 18.7.). 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. 18.7.). 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 18.7.). Dodatkowo, u tych pacjentów bardzo istotną rolę odgrywa odpowiednie leczenie wspomagające, szczególnie kardiologiczne. W miarę możliwości należy w pierwszym rzędzie rozważyć zredukowane schematy zawierające bortezomib (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 18.4. Klasyfikacje stadiów zaawansowania amyloidozy AL

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

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

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

Odpowiedź hematologiczna	Definicja
całkowita odpowiedź (CR)	ujemny wynik immunofiksacji surowicy krwi i moczu oraz normalizacja stosunku FLC
bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR)	dFLC < 40 mg/L
częściowa odpowiedź (PR)	zmniejszenie dFLC > 50% w porównaniu do wartości wyjściowych
odpowiedź u chorych z niską wyjściową różnicą stężeń wolnych łańcuchów lekkich (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 18.6. Kryteria kwalifikujące do autoHSCT w amyloidozie AL

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

Lek	Dawka	Droga podania	Dni podania	Uwagi
Intensywny CyBorD				
Bortezomib	1,3 mg/m²	s.c.	1, 4, 8, 11	Cykle 21-dniowe # 250 mg/m² w przypadku eGFR < 30 ml/min w pozostałych cyklach
Cyclofosfamid#	350 – 500 mg mg/m²	p.o.	1, 8, 15	
Deksametazon	20 mg	i.v. lub p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	
Pośrednio intensywny CyBorD				
Bortezomib	1,3 mg/m²	s.c.	1, 8, 15, 22	Cykle 35-dniowe # 250 mg/m² w przypadku eGFR < 30 ml/min
Cyclofosfamid#	350 – 500 mg mg/m²	p.o.	1, 8, 15, 22	
Deksametazon	20 mg	i.v. lub p.o.	1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23	
Niskodawkowany CyBorD				
Bortezomib	1,0 mg/m²	s.c.	1, 8, 15, 22	Cykle 35-dniowe # 250 mg/m² w przypadku eGFR < 30 ml/min * w cyklu 1 deksametazon w d. 1 oraz 8, zwiększyć w przypadku dobrej tolerancji do dawek należnych w kolejnych cyklach
Cyclofosfamid#	350 – 500 mg mg/m²	p.o.	1, 8, 15, 22	
Deksametazon*	20 mg	i.v. lub p.o.	1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23	
MDex				
Melfalan	0,22 mg/kg m.c.	p.o.	1-4	Cykle 28-dniowe
Deksametazon	40 mg	i.v. lub p.o.	1-4	
BMDex				
Bortezomib	1,3 mg/m2	s.c.	1, 4, 8, 11 (cykle 1-2) 1, 8, 15, 22 (cykle 3-8)	Cykle 1-2 – 28 dniowe Cykle 3-8 – 35 dniowe
Melfalan	0,22 mg/kg m.c.	p.o.	1-4	
Deksametazon	40 mg	i.v. lub p.o.	1-4	

eGFR (estimated glomerular filtration rate) – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowe

przekonujących badaniach retrospektywnych. Doksyklinę 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 wykonania 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 Endokrynnych, 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 naczyńniowego, co ma zasadnicze znaczenie w angio- i osteogenezie. Stężenie VEGF koreluje z zaawansowaniem choroby, natomiast nie zależy od stężenia białka M.

EPIDEMIOLOGIA ZESPOŁU POEMS

Zespół POEMS występuje bardzo rzadko. Zachorowalność w Japonii określana jest na 3 przypadki/1 mln osób/rok, przy czym szacuje się, że w krajach Europy Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej jest ona mniejsza. Szczyt zachorowań na zespół POEMS przypada na 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 18.3.

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 plazmocytów 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 18.8.

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 plazmocytów 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 18.2. przedstawiono algorytm leczenia chorych na zespół POEMS. Natomiast w tabeli 18.8. podsumowano najczęściej stosowane metody i skuteczność leczenia chorych na zespół POEMS.

Ryc. 18.2. Algorytm leczenia chorych na zespół POEMS

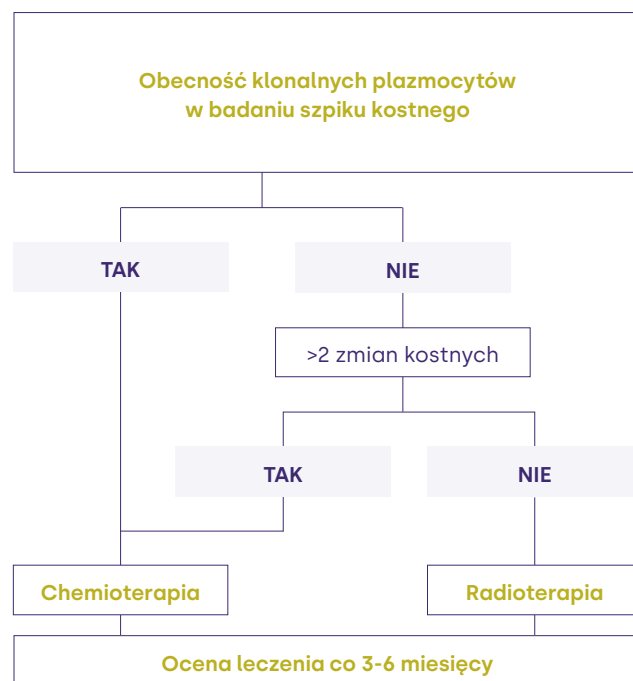


Tabela 18.8. Objawy kliniczne i nieprawidłowości badań biochemicznych najczęściej stwierdzane w grupie chorych na POEMS na podstawie badań retrospektywnych

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

LITERATURA

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

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

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

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.

Jamroziak K, Millani P, Puła B, Dębek S, Palladini G. Diagnostyka i leczenie amyloidozy AL. *Hematologia* 2018; 9: 181-195.

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

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.

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

Łyczkowska-Piotrowska J, Aleksander Salomon-Perzyński A., Końska A, Jamroziak K. Doksycyklina w terapii amyloidozy układu serca. *Hematologia* 2018; 9: 202-207

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

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

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

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

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.

Puła B., Dębek S, Jamroziak K. Zasady klasyfikacji i nazewnictwa amyloidoz. *Hematologia* 2018; 9: 167-172.

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

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.

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.

19.

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 limfoplazmocytozowego (*lymphoplasmacytic lymphoma*, LPL) zajmującego szpik kostny (*bone marrow*, BM) z gammapatią monoklonalną klasy IgM niezależnie od stężenia białka monoklonalnego.

Chłoniak limfoplazmocytozowy 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 plazmocytozowym różnicowaniem 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 którego 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 κB (*nuclear factor kappa B*, NFκB) odgrywającego kluczową rolę w patogenezie WM. W ostatnich latach zidentyfikowano mutację pojedynczego nukleotydu w genie *MYD88* (*myeloid differentiation primary response*) zlokalizowanym na chromosomie 3p22.2. Mutacja *MYD88* L265P występuje u ponad 90% chorych na WM i może sprzyjać rozwojowi chłoniaka poprzez stymulację wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych, w które zaangażowana jest kinaza Brutona (*Bruton kinase inhibitor*, BTK) i konstytutywną aktywację NFκB. 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 antygenu 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. 19.1.). 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 19.1. Objawy kliniczne makroglobulinemii Waldenströma

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

HVS). Pacjenci ze stężeniem IgM > 50 g/l są w grupie wysokiego ryzyka rozwinienia 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 CHORÓB 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. 19.2.). 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 małe klon limfocytów B, niekiedy niewykrywalny w badaniu morfologicznym szpiku.

Tabela 19.2. Klasyfikacja makroglobulinemii Waldenströma i chorób związanych z obecnością białka monoklonalnego IgM

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

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

MGUS IgM (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*)- 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 Makroglobulinemia*, 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 $\beta 2$ -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. 19.3.). Wskaźnika IPSSWM nie powinno się używać do podejmowania decyzji o rozpoczęciu leczenia systemowego.

WSKAZANIA DO ROZPOCZĘCIA LECZENIA

Wskazania do rozpoczęcia leczenia przedstawiono w tabeli 19.4. 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 19.5.

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, wintystyna, prednizon) jako leczenia pierwszego wyboru. Rekomendacje dotyczące przewagi immunochemioterapii RB nad R-CHOP opierają się na wynikach prospektywnego, wieloośrodkowego, 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 19.3. Stratyfikacja chorych wg 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 <100 G/L, B2M >3 mg/L i IgM >70 g/L. Hb- stężenie hemoglobiny PLT- płytki krwi B2M- beta2mikroglobulina

Tabela 19.4. Wskazania do rozpoczęcia leczenia u chorych na makroglobulinemię Waldenströma

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

Hb- stężenie hemoglobiny PLT- płytki krwi

Tabela 19.5. Rekomendacje dotyczące leczenia pierwszej linii u objawowych chorych na makroglobulinemię Waldenströma

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 ibrutinibem, 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 chemiooporną WM przed procedurą transplantacji nie odnoszą korzyści z autoHSCT. Obecnie brakuje prospektywnych 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

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

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

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.

Kastritis E, Gavriatopoulou M, Kyrtsonis 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.

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.

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.

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.

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

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

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

