

2022 2023

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

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

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

SPIS TREŚCI:

STRESZCZENIE	5	Chorzy, u których rozpoznaje się wznowę lub progresję po co najmniej dwóch liniach leczenia	48
1. EPIDEMIOLOGIA I KLASYFIKACJA	7	Leczenie chorych z zaawansowaną chorobą	49
2. ROZPOZNANIE SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO I KLASYFIKACJA DYSKRAZJI PLAZMOCYTOWYCH	11	Zalecenia	50
Kryteria diagnostyczne szpiczaka objawowego	11	9. ODRĘBNOŚCI W LECZENIU STARSZYCH CHORYCH NA SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO	61
3. DIAGNOSTYKA CYTOGENETYCZNA I CZYNNIKI PROGNOSTYCZNE W SZPICZAKU PLAZMOCYTOWYM	15	Podsumowanie	63
Diagnostyka cytogenetyczna	15	10. ZASADY RADIOTERAPII W SZPICZAKU PLAZMOCYTOWYM	65
Ocena zaawansowania i czynniki rokownicze	17	Radioterapia radykalna izolowanej postaci szpiczaka	65
4. DIAGNOSTYKA OBRAZOWA	21	Radioterapia paliatywna w uogólnionej postaci szpiczaka	66
5. LECZENIE SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO	29	Postępowanie w stanach ucisku rdzenia kręgowego lub korzeni nerwowych	66
Leczenie pierwszego rzutu	29	Napromienianie połowy ciała (HBI)	66
6. TRANSPLANTACJA KRWIOTWÓRCZYCH KOMÓREK MACIERZYSTYCH	41	Zalecenia	67
Terapia wysokodawkowana (HDT) wspomagana transplantacją autologicznych macierzystych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT)	41	11. NIEWYDOLNOŚĆ NEREK U CHORYCH NA SZPICZAKA	69
Kwalifikacja do auto-HCT	41	Podsumowanie aktualnych zaleceń dotyczących leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozowego przebiegającego z uszkodzeniem nerek, wg EHA/ESMO:	70
Źródło komórek krwiotwórczych. Mobilizacja	41	Praktyczne zalecenia nefrologów	71
Czas mobilizacji komórek krwiotwórczych ich transplantacji	41	Uszkodzenie nerek w gammapatii monoklonalnej o nerkowym znaczeniu	71
Rodzaj HDT. Podwójna auto-HSCT	41	12. POLINEUROPATIA INDUKOWANA CHEMIOTERAPIĄ	75
Transplantacja allogenicznych macierzystych komórek krwiotwórczych	42	Profilaktyka i leczenie CiPN	75
7. LECZENIE PODTRZYMUJĄCE	45	13. POWIKŁANIA ZAKRZEPOWE U CHORYCH NA SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO	79
Lenalidomid	45	Nowe leki a zakrzepica żylna	80
Talidomid	45	Leczenie powikłań zakrzepowych	80
Bortezomib	45	14. LECZENIE CHOROBY KOSTNEJ W PRZEBIEGU SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO	83
8. LECZENIE NAWROTOWYCH I OPORNYCH POSTACI SZPICZAKA	47	Zalecenia szczegółowe dotyczące leczenia bisfosfonianami	84
Chorzy oporni na lenalidomid stosowany w pierwszej linii	47	Denosumab	84
Chorzy nieoporni na lenalidomid lub u których w pierwszej linii nie stosowano lenalidomidu	48		

Kompresja rdzenia kręgowego	85	Patogeneza zespołu POEMS	108
Leczenie hiperkalcemii	86	Epidemiologia zespołu POEMS	108
15. LECZENIE WSPOMAGAJĄCE	89	Kryteria rozpoznania zespołu POEMS	108
Leczenie wspomagające w szpiczaku plazmocytowym	89	Objawy kliniczne i laboratoryjne zespołu POEMS	108
Niedokrwistość w szpiczaku plazmocytowym	89	Czynniki ryzyka	108
Zmodyfikowane zalecenia ASCO/ASH i EORTC do stosowania ESA w leczeniu niedokrwistości towarzyszącej chorobom nowotworowym	89	Leczenie chorych na zespół POEMS	109
Powikłania infekcyjne	90	19. MAKROGLOBULINEMIA WALDENSTRÖMA	113
Leczenie bólu	92	Definicja	113
16. ZASTOSOWANIE WERTEBROPLASTYKI W NACIEKACH I ZŁAMANIACH KOMPRESYJNYCH KRĘGÓW W PRZEBIEGU SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO	95	Epidemiologia	113
Vertebroplastyka i kyfoplastyka	95	Etiopatogeneza	113
Przeciwwskazania	95	Rozpoznanie	113
Powikłania	95	Objawy kliniczne	114
17. LECZENIE PALIATYWNE I TERAPIA METRONOMICZNA	97	Klasyfikacja makroglobulinemii Waldenströma i chorób związanych z obecnością monoklonalnego białka IgM	115
18. ZALECENIA TERAPEUTYCZNE DOTYCZĄCE INNYCH DYSKRAZJI PLAZMOCYTOWYCH	99	Międzynarodowy Indeks Prognostyczny dla makroglobulinemii Waldenströma	116
Układowa amyloidozą łańcuchów lekkich (amyloidozą AL)	99	Wskazania do rozpoczęcia leczenia	116
Epidemiologia amyloidozą AL	97	Leczenie pierwszej linii	116
Objawy kliniczne i badania diagnostyczne wykorzystywane przy rozpoznaniu i w ocenie skuteczności leczenia chorych na amyloidozę AL	99	Leczenie kolejnej linii	118
Postępowanie diagnostyczne	100		
Kryteria rozpoznania amyloidozą AL	103		
Ocena zaawansowania klinicznego AL	103		
Leczenie	103		
Grupa niskiego ryzyka	104		
Grupa pośredniego ryzyka	104		
Grupa wysokiego ryzyka	104		
Leczenie nawrotowej amyloidozą AL	104		
Terapie działające bezpośrednio na proces amyloidogenezy i złogi amyloidu	106		
Przeszczepianie narządów	106		
Leczenie wspomagające	107		
Zespół POEMS	108		

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

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

STRESZCZENIE

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

SŁOWA KLUCZOWE: szpiczak plazmocytozy, rozpoznanie, leczenie

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

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

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

1.

EPIDEMIOLOGIA I KLASYFIKACJA

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

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

Większość przypadków (90%) występuje powyżej 50 r.ż., a mediana wieku w czasie rozpoznania wynosi ok. 70 lat. Nieco częściej chorują mężczyźni (M/K = 1,21). Rozkład współczynników standaryzowanych zachorowań i zgonów w zależności od płci w 2019 r. w Polsce przedstawia 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 objawów uszkodzenia narządowego wynikającego z rozrostu plazmacytów (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*

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

Rozpoznanie wg ICD-10	%
C.91, Przewlekła białaczka limfocytowa	26%
C.90, Szpiczak plazmocytowy	22%
C.83, Chłoniak rozlany z dużych komórek B	19%
C.81, Chłoniak Hodgkina	9%
C.82, Chłoniak grudkowy	6%
C.84, Chłoniak z obwodowych komórek T	3%
C.85, C.88, C.96	15%
n = 7908	

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

Rozpoznanie wg ICD-10	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni i kobiety
Liczba zachorowań	808	905	1713
Współczynnik standaryzowany (ESP2013)	5,4	4,4	3,17
Liczba zgonów	683	727	1410
Współczynnik standaryzowany (ESP2013)	5,0	3,5	2,41

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

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

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

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

Izolowany szpiczak kości występuje u ok. 3–5% chorych, w 65% przypadków u mężczyzn, mediana wieku – 55 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 $\frac{2}{3}$ chorych dochodzi do rozwinięcia się szpiczaka plazmocyтового.

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

Literatura

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

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

2. ROZPOZNANIE SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO I KLASYFIKACJA DYSKRAZJI PLAZMOCYTOWYCH

KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE SZPICZAKA OBJAWOWEGO

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

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

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

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

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

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

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

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

patogenezą, manifestacją kliniczną i postępowaniem leczniczym. Depozyty monoklonalnych immunoglobulin lub ich komponentów łańcuchów lekkich lub ciężkich powodują szeroki wachlarz różnorodnych zmian patologicznych od izolowanego białkomoczu do krańcowej niewydolności nerek wymagającej transplantacji nerek. Rozpoznanie MGRS wymaga biopsji nerek. Wczesne rozpoznanie i wdrożenie właściwego leczenia zapobiega nieodwracalnym zmianom nerkowym i niewydolności nerek, co różni tę postać gammopatii monoklonalnej od MGUS, w której nie rozpoczyna się leczenia do czasu progresji choroby. MGRS wymaga szybkiej supresji i eradykacji klonu proliferujących komórek B przez zastosowanie odpowiedniego leczenia. Wybór najwłaściwszego leczenia zależy od wyniku biopsji nerki i powinien być ustalony w ścisłej współpracy między nefrologami, hematologami i patomorfologami. W tabeli 2.3. zestawiono podział dyskrazji plazmacytowych wg klasyfikacji WHO 2008 aktualizowanej 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) < 30 g/l	Białko monoklonalne w surowicy (IgM) < 30 g/l	Nieprawidłowy stosunek stężeń wolnych łańcuchów lekkich w surowicy (kappa/lambda) (<i>free light chain concentration ratio</i> – FLCr) (< 0,26 lub > 1,65) oraz Wzrost stężenia klonalnych łańcuchów lekkich (<i>ang. involved</i>) w surowicy przy nieprawidłowym FLCr oraz Brak gammopatii łańcucha ciężkiego w immunofiksacji oraz Białko monoklonalne w dobowej zbiórce moczu < 500 mg/24h	Białko monoklonalne w surowicy (IgG lub IgA) ≥ 30 g/l lub Białko monoklonalne w dobowej zbiórce moczu ≥ 500 mg/24h
ORAZ			LUB
Odsetek klonalnych plazmacytów w szpiku < 10%	Odsetek klonalnych limfoplazmacytów w szpiku < 10%	Odsetek klonalnych plazmacytów w szpiku < 10%	Odsetek klonalnych plazmacytów w szpiku 10–60%
ORAZ			
Brak SLiM CRAB oraz amyloidozy	Brak objawów niedokrwistości, limfadenopatii oraz innych objawów wynikających z obecności choroby limfoproliferacyjnej	Brak SLiM CRAB oraz amyloidozy	Brak SLiM CRAB oraz amyloidozy

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

Gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (MGUS) IgM*	Choroba łańcuchów ciężkich μ Choroba łańcuchów ciężkich γ Choroba łańcuchów ciężkich α Gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (MGUS) IgG/A*
Szpiczak plazmatyczny komórkowy, Szpiczak plazmocytowy	Plazmocytoza kości 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 cytogenetycznej 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), posługując 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*).

Tabela 3.1. Grupy ryzyka cytogenetycznego w szpiczaku plazmocytoowym wg MayoClinic (mSMART 3.0) oraz według International Myeloma Working Group (IMWG)

Grupy ryzyka wg MayoClinic (mSMART 3.0)	
Duże/Wysokie ryzyko	Standardowe ryzyko
• t(4;14) • t(14;16) • t(14;20) • Del 17p • Mutacje TP53 • Amp 1q • RISS-3 • wysoki indeks proliferacyjny – komórki plazmatyczne w fazie S • niekorzystna sygnatura w met. GEP • „double hit”: dowolne 2 anomalie genetyczne wysokiego ryzyka • „triple hit”: dowolne 3 lub więcej anomalie genetyczne wysokiego ryzyka	Wszystkie inne, w tym: • Trisomie • t(11;14) • t(6;14)
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)
Cytogenetyka: del(13p)	
Kariotyp 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 chemioterapię - możliwe zajęcie OUN	Powtarzać w razie potrzeby*
14q32 (rearanżacja IGH) z <i>CCND1</i> (11q13) t(11;14) z <i>CCND2</i> (12p13) t(12;14) z <i>CCND3</i> (6p21) t(6;14)	ok 15% < 1% 2–4%	standardowe rokowanie	Jednorazowo
14q32 (rearanżacja IGH) z <i>FGFR3/MMSET</i> (4p16) t(4;14)	15–20%	- pośrednie rokowanie przy terapii bortezomibem - niekorzystne rokowanie, krótki okres remisji po wysokodawkowej chemioterapii	Jednorazowo
14q32 (rearanżacja IGH) z <i>MAFC</i> (16q23) t(14;16)	5–7%	niekorzystne rokowanie	Jednorazowo
14q32 (rearanżacja IGH) z <i>MAFB</i> (20q11) t(14;20)	ok. 2%	niekorzystne rokowanie	Jednorazowo
8q24 (aberracje MYC) fuzja <i>IGH-MYC</i> inne aberracje	1–3% 10–20%	- występuje w bardziej zaawansowanych stadiach - niekorzystne rokowanie?	Powtarzać w razie potrzeby*
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 progresji	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

Rola zaburzeń genu *MYC* nie została jednoznacznie zdefiniowana, zdaje się jednak wiązać z pogorszeniem rokowania. Natomiast współobecność trisomii chromosomów nieparzystych może w pewnej mierze znosić cechy wysokiego ryzyka cytogenetycznego u pacjentów obciążonych delecją *TP53* czy translokacjami *t(14;16)* i *t(14;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). Jednak z drugiej 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. Druga rewizja ISS - R2-ISS dodaje *amp1q* i usuwa *t(14;16)*, ze względu na brak istotności w analizie wielowariantowej wykonanej na grupie ponad 7000 chorych na szpiczaka plazmocytoowego. 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 algorytm diagnostyczny (Ryc. 3. A. Badanie podstawowe) pozwala na szybkie wykrycie obecności aberracji najsilniej wpływających na dalsze postępowanie terapeutyczne. W Etapie I końcową ocenę ryzyka cytogenetycznego uzyska około połowa pacjentów, podczas gdy pozostali będą wymagać dalszej diagnostyki. W Etapie II będzie zakończone sprecyzowanie partnera rearanżacji *IGH* u kolejnych ~ 20% pacjentów, wykazujących rearanżacje genu *FGFR3*. Etap III wyłoni grupę przypadków z rearanżacją *MAF* (około 5–7%), zaś pozostali będą w większości należeć do grupy o rokowaniu standardowym. W tej ostatniej grupie można kontynuować 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

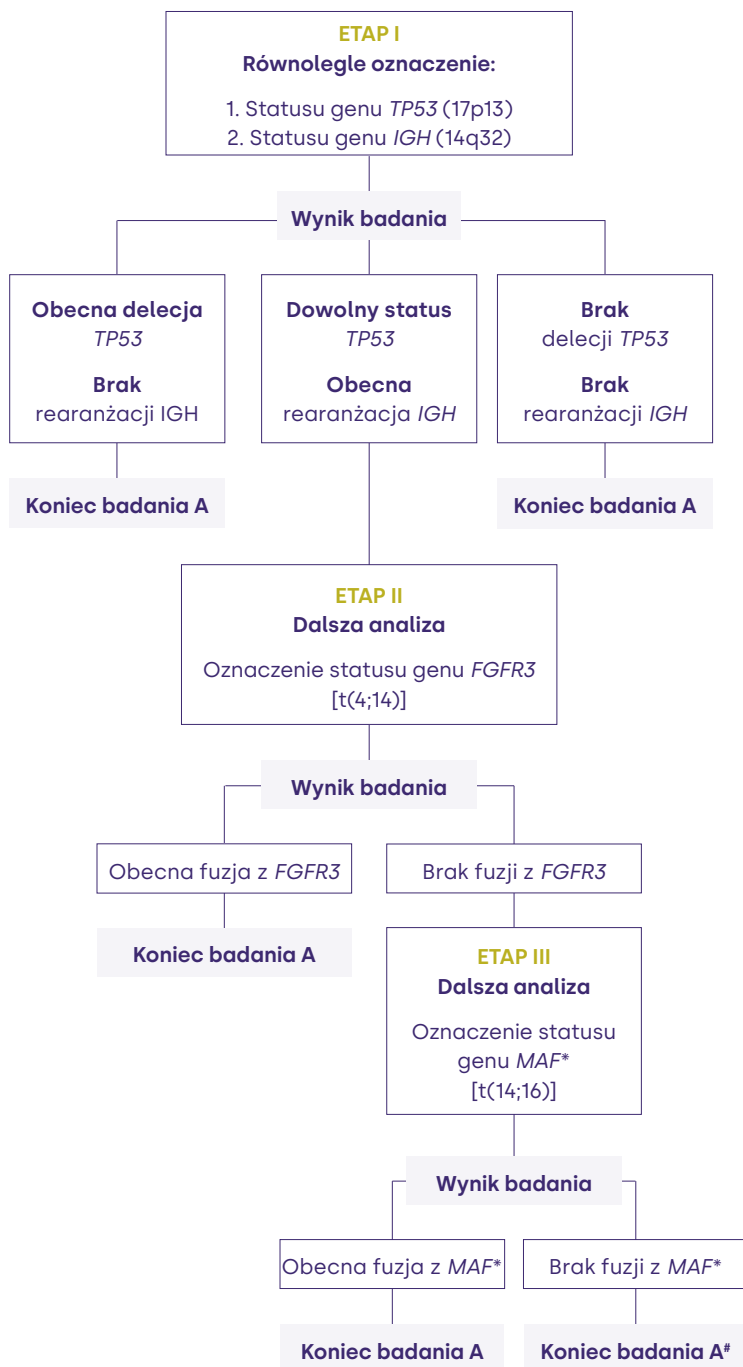
W ocenie rokowania w szpiczaku plazmocytoowym wykorzystuje się wiele klinicznych i laboratoryjnych wskaźników o różnej wartości prognostycznej.

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 β 2-mikroglobuliny (β 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.). Według propozycji klasyfikacji R2-ISS do każdej cechy ryzyka przypisano wartość zgodnie z jej wpływem na OS (ISS-I - 1,5 pkt., ISS-II, *del(17p)*, podwyższone stężenie LDH

- po 1 pkt. i amp1q - 0,5 pkt). Pacjentów podzielono na cztery grupy ryzyka grupy według łącznej punktacji addytywnej: niska (R2-ISS-I, 19,2%, 0 pkt), pośrednio-niska (II, 30,8%, 0,5-1 pkt), pośrednio-wysoka (III, 41,2%, 1,5-2,5 pkt), wysoka (IV, 8,8%, 3-5 punktów). Mediana OS nie została osiągnięta w grupie niskiego ryzyka w porównaniu

z 109,2 miesięcy w grupie pośrednio-niskiego ryzyka. W grupie pośrednio-wysokiego wynosiła 68,5 miesiąca w porównaniu z 37,9 miesiąca w grupie wysokiego ryzyka. Mediany PFS wynosiły odpowiednio 68 vs. 45,5 vs. 30,2 vs. 19,9 miesięcy.

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:
delekcja <i>TP53</i> = del(17)(p13)	del(17)(p13)
rearanżacja <i>IGH</i>	aberracje 14q32 (różne translokacje)
fuzja <i>IGH-FGFR3</i> = t(4;14)	aberracje chromosomu 1 (1p/1q)
fuzja <i>IGH-MAF</i> = t(14;16)	delekcja/monosomia chromosomu 13
fuzja <i>IGH-MAFB</i> = t(14;20)	kariotyp prawidłowy
status 1p/1q (powielenie 1q21)	trisomie chromosomów nieparzystych
fuzja <i>IGH-CCND1</i> = t(11;14)	kariotyp hypodiploidalny
rearanżacja <i>MYC</i> (8q24)	
delekcja <i>DLEU1</i> = 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, 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 nowotworowym. Niezbędne jest pobranie komórek nowotworowych przed rozpoczęciem leczenia.	Analiza wzoru znakowania FISH w komórkach plazmatycznych.
Pobraną próbkę należy dostarczyć do laboratorium w możliwie najkrótszym czasie, w heparynowanym naczyniu (heparyna litowa).	- Rekomendowane są metody diagnostyki FISH z równoczesną identyfikacją komórek plazmatycznych (znakowanie plazmocytołów, sortowanie, separacja immunomagnetyczna) - dla oceny każdej aberracji należy zanalizować minimum 100 jąder interfazowych zidentyfikowanych plazmocytołów - każdorazowo ocenę powinien potwierdzić drugi diagnosta. - Analiza FISH bez uprzedniej identyfikacji plazmocytołów jest dopuszczalna tylko przy wysokim odsetku plazmocytołów w próbce (> 30%) - dla każdej aberracji należy zanalizować minimum 500 jąder interfazowych.
- Maksymalny czas przechowywania próbki: 24 godziny w warunkach chłodniczych. Nie zamrażać, nie wystawiać na działanie wysokich temperatur. - Poniżej 30% plazmocytołów w szpiku obowiązuje bezwzględny wymóg identyfikacji komórek plazmatycznych przed oceną FISH. - Poniżej 10% plazmocytołów w szpiku badanie FISH jest niemiarodajne.	Sondy FISH używane do oznaczenia powinny posiadać certyfikat CE-IVD.
W przypadku uzyskania zbyt małej liczby plazmocytołów do oceny konieczna jest powtórna aspiracja szpiku.	

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

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

Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytołowego (R-ISS)

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

LITERATURA

Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, i wsp. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergrroupe 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.

D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ i wsp. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project. *J Clin Oncol*. 2022 Oct 10;40(29):3406–3418.

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

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

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

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

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

Ryc. 4.1. RTG czaszki – liczne ogniska osteolityczne.

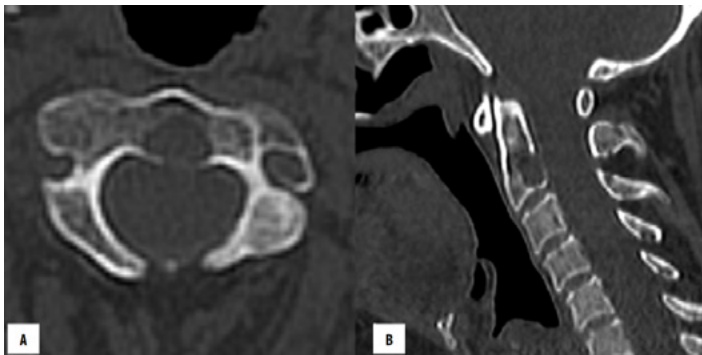


Tabela 4.1. Zalety i wady technik obrazowania stosowanych w wykrywaniu zmian kostnych w przebiegu szpiczaka plazmocytowego

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

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

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



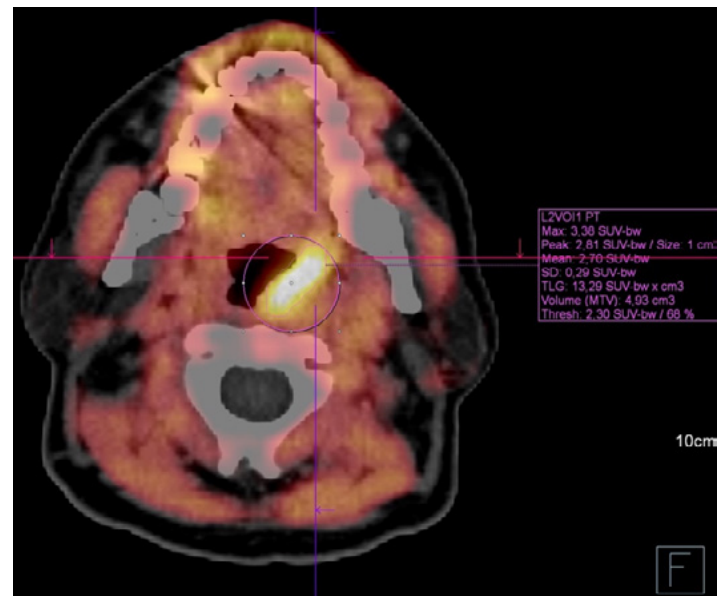
A – przekrój poprzeczny, B – rekonstrukcja strzałkowa.

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

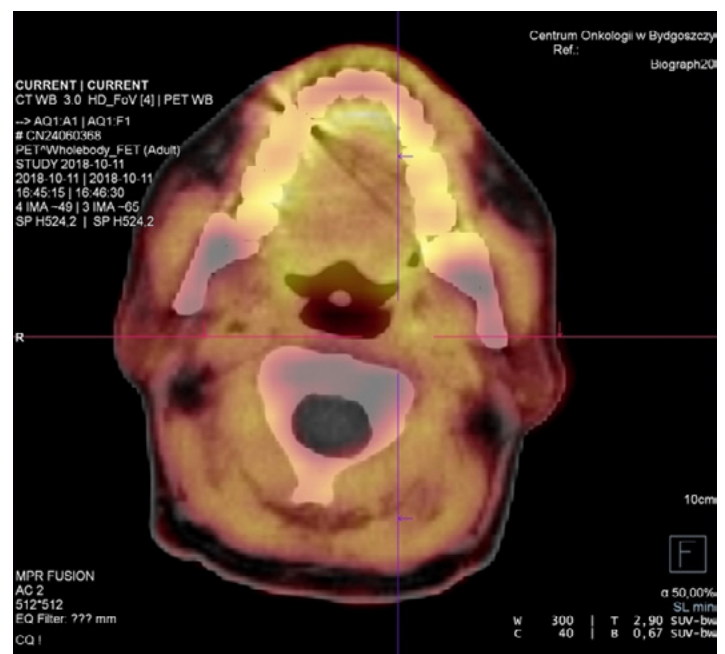
Badanie PET/CT łączy w sobie diagnostykę morfologiczną i metaboliczną poprzez jednoczesne wykonanie niskodawkowej tomografii całego ciała, obrazującej zmiany lityczne, i ocenę zmian metabolizmu radioznacznika (najczęściej glukozy - ^{18}F -fluorodeoksyglukoza, ^{18}F -FDG) świadczących o aktywności choroby.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

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

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



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

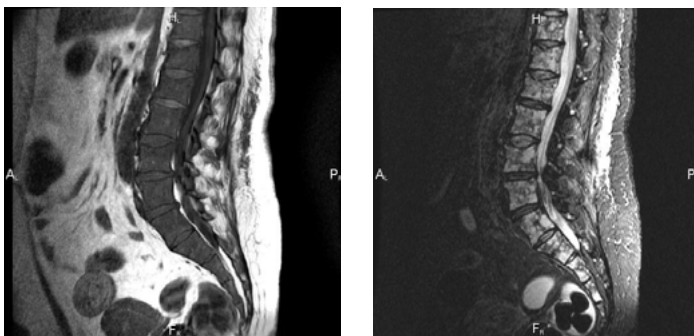


W niektórych sytuacjach klinicznych interpretacja PET/CT nie jest oczywista, potencjalnie obarczona błędem. Użycie 18F-FDG może być problematyczne w przypadku obrazowania zmian pozaszpikowych zlokalizowanych w regionach często objętych stanem zapalnym, między innymi w obrębie szyi (migdałki podniebienne),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

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

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

Ryc. 4.5. MRI – rozlany naciek szpiku.



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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabela 4.2. Wytyczne i sugestie dotyczące stosowania zaawansowanych technik

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

LITERATURA

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

Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S, Zamagni E, Lentzsch S, et al. Role of Magnetic Resonance Imaging in the Management of Patients With Multiple Myeloma: A Consensus Statement. *J Clin Oncol.* 2015;33:657–664.

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

Guha A, Vijan A, Agarwal U, Goda JS, Mahajan A, et al. Imaging for Plasma Cell Dyscrasias: What, When, and How? *Front Oncol.* 2022;12:825394.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2017;15:e538–e548.
- Sachpekidis C, Goldschmidt H, Dimitrakopoulou-Strauss A. Positron Emission Tomography (PET) Radiopharmaceuticals in Multiple Myeloma. *Molecules*. 2019;25:134.
- Siontis B, Kumar S, Dispenzieri A, Drake MT, Lacy MQ, et al. Positron emission tomography-computed tomography in the diagnostic evaluation of smoldering multiple myeloma: identification of patients needing therapy. *Blood Cancer J*. 2015;5:e364.
- Suska A, Chmura Ł, Dyduch G, Małkowski B. Primary solitary extramedullary plasmacytoma progressing to multiple bone plasmacytomas: a rare condition with therapeutic dilemmas. *Pol Arch Intern Med*. 2018;128:706–708.
- Terao T, Matsue K. Progress of modern imaging modalities in multiple myeloma. *Int J Hematol*. 2022;115:778–789.
- Usmani SZ, Mitchell A, Waheed S, Crowley J, Hoering A, et al. Prognostic implications of serial 18-fluoro-deoxyglucose emission tomography in multiple myeloma treated with total therapy 3. *Blood*. 2013;121:1819–1823.
- Wennmann M, Klein A, Bauer F, Chmelik J, Grözinger M, et al. Combining deep learning and radiomics for automated, objective, comprehensive bone marrow characterization from whole-body MRI: a multicentric feasibility study. *Inves Radiol*. 2022 May 27. doi: 10.1097/RLI.0000000000000891. Online ahead of print.
- Wolf MB, Murray F, Kilk K, Hillengass J, Delorme S, et al. Sensitivity of whole-body CT and MRI versus projection radiography in the detection of osteolyses in patients with monoclonal plasma cell disease. *Eur J Radiol*. 2014;83:1222–1230.
- Zamagni E, Cavo M, Fakhri B, Vij R, Roodman D. Bones in multiple myeloma: imaging and therapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018;38:638–646.
- Zamagni E, Tacchetti P, Cavo M. Imaging in multiple myeloma: How? When? *Blood*. 2019;133:644–651.

5. LECZENIE SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO

LECZENIE PIERWSZEGO RZUTU

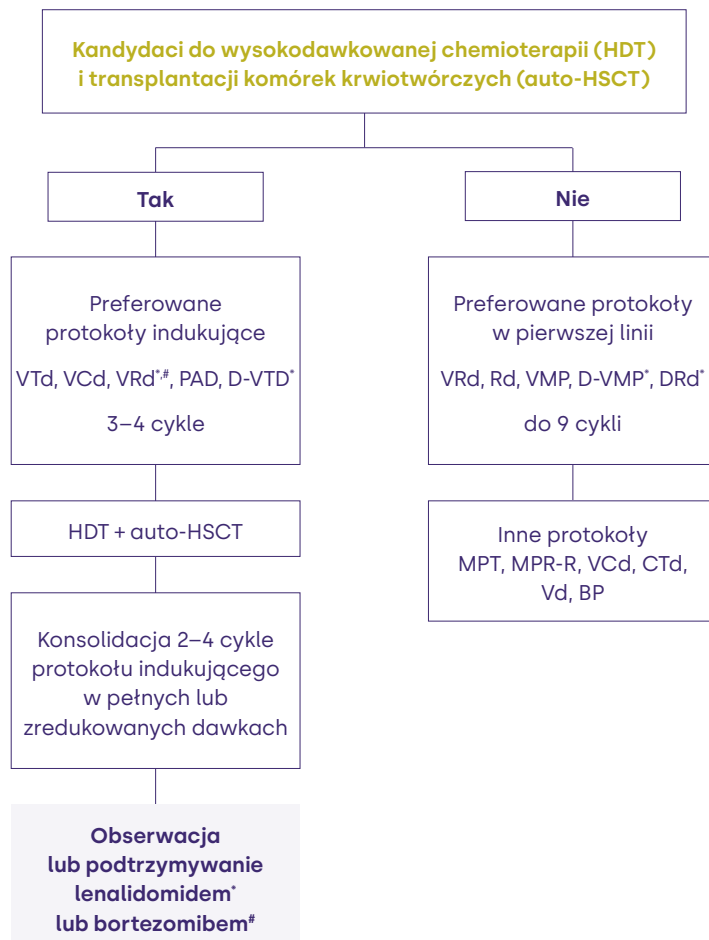
U wszystkich chorych z rozpoznaniem na podstawie kryteriów SLiM CRAB, objawowym szpiczakiem plazmocytowym powinno się rozpocząć leczenie. W leczeniu nowo rozpoznanego szpiczaka można wyróżnić kilka etapów i zależy ono od wstępnej kwalifikacji do procedury przeszczepienia szpiku. Pierwszy etap to leczenie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

Na **rycinie 5.1.** przedstawiono algorytm postępowania leczniczego u chorych z noworozpoznany szpiczakiem.

Wcześniej leczenie grupy chorych niekwalifikujących się do procedury auto-HSCT bazowało na protokołach opartych na melfalanie w małych dawkach z dodatkiem nowszych leków tj.: bortezomibu, talidomidu i lenalidomidu, obecnie leczenie takie należy traktować jako drugi wybór wyłącznie w przypadkach braku możliwości rozpoczęcia terapii w oparciu o lenalidomid. Protokoły zalecane to: Rd (lenalidomid, deksametazon), RVd (lenalidomid, deksametazon) lub DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) (**tab. 5.1.**). Dwa pierwsze są dostępne w Polsce w ramach programu lekowego B.54 (**tab. 5.2.**) W praktyce klinicznej, w tej grupie chorych mogą być też stosowane schematy VCD lub VCD-Lite, a niekiedy VTD z redukcją dawek cyklofosfamidu, talidomidu i bortezomibu zależnie od wieku i stanu sprawności ogólnej.

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

Ryc. 5.1. Schemat Rd



VTd – bortezomib, talidomid, deksametazon;
 VCd – bortezomib, cyklofosamid, 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 – cyklofosamid, talidomid, deksametazon.

* obecnie brak finansowania w Polsce

off label

Tabela 5.1. Schematy leczenia osób niekwalifikujących się do transplantacji

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

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

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

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

*** bez refundacji w Polsce

kolejnych 541 pacjentów leczonych było lenalidomidem oraz deksametazonem przez 18 cykli (72 tygodnie, grupa Rd18), natomiast u 547 chorych przez 12 42-dniowych cykli (72 tygodnie) stosowano melfalan, prednizon oraz talidomid (grupa MPT). Głównym punktem końcowym badania był PFS, który był statystycznie istotnie dłuższy w grupie Rd leczonej w sposób ciągły w porównaniu do grup MPT i Rd18 (mediana PFS wyno-

siła odpowiednio: 26,0, 21,9 i 21,0 miesiąca; $p < 0,001$). Najgorzej na leczenie odpowiadali chorzy z grupy wysokiego ryzyka cytogenetycznego, stąd w programie lekowym B.54, tacy chorzy nie mogą być kwalifikowani do terapii według schematu Rd. Mediana OS dla chorych Rd wynosiła 58,9 miesiąca, podczas gdy u chorych przyjmujących MPT mediana OS równa była 48,5 miesiąca (współczynnik hazardu względnego (*hazard*

Tabela 5.2. Dostępne w Polsce terapie w leczeniu pierwszego rzutu szpiczaka plazmocytowego z wykorzystaniem nowych leków.

Lek	Rd (lenalidomid + deksametazon)	RVd (lenalidomid + bortezomib + deksametazon)
Do programu kwalifikowani są:	dorośli pacjenci z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych	
Lenalidomid	Zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1–21, w powtarzanych 28-dniowych cyklach.	Zalecana dawka początkowa: w schemacie z bortezomibem i deksametazonem: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1–14, w powtarzanych 21-dniowych cyklach, maksymalnie przez 8 cykli (24 tygodnie). Następnie w schemacie z deksametazonem, zalecana dawka: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1–21 w powtarzalnych 28-dniowych cyklach.
Bortezomib:	-	Zalecana dawka początkowa bortezomibu to 1,3 mg/m ² powierzchni ciała raz na dobę, dożylnie lub podskórnie w dniach 1, 4, 8 i 11, w powtarzalnych 21-dniowych cyklach maksymalnie przez 8 cykli (24 tygodnie).
Deksametazon	Zalecana dawka: 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 w powtarzalnych 28-dniowych cyklach.	Zalecana dawka w schemacie z lenalidomidem i bortezomibem: 20 mg doustnie raz na dobę w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12 w powtarzalnych 21-dniowych cyklach maksymalnie przez 8 cykli (24 tygodnie). Następnie w schemacie z lenalidomidem: 40 mg raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 w powtarzalnych 28-dniowych cyklach.
Dodatkowe informacje	-	U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa lenalidomidu powinna być zgodna z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Lekarz powinien ocenić, jaką dawkę bortezomibu i deksametazonu zastosować, biorąc pod uwagę stan pacjenta.

ratio, HR) = 0,75). Tak duża skuteczność leczenia bez melfalanu spowodowała w praktyce odstępianie 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. Media-

na 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

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

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

* 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

się do przeszczepienia. Daratumumab dodawany do schematu Rd jest kolejną opcją terapeutyczną dla chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia. W badaniu MAIA porównywano skuteczność dodania daratumumabu do Rd u 368 chorych w porównaniu do grupy chorych otrzymujących Rd ($n=369$). W ramieniu DRd chorzy otrzymywali terapię dłużej (mediana trwania leczenia w ramieniu DRd 25,3 miesiąca vs. 21,3 miesiąca w ramieniu Rd), co jest związane z mniejszą liczbą progresji w grupie chorych leczonych DRd (15% vs. 24%) przy dobrej tolerancji terapii trójkłowej. Trzydziestomiesięczne wyniki PFS wskazują redukcję ryzyka progresji o 44% w przypadku dodania do terapii Rd daratumumabu, odpowiednio 30-miesięczny PFS 71% i 56%. Wyniki badania ALCYONE wskazują zaś na zwiększenie skuteczności leczenia schematem MPV w przypadku dodania do leczenia daratumumabu (D-VMP). Po medianie okresu obserwacji wynoszącej 27,8 miesięcy nie osiągnięto mediany PFS dla schematu D-VMP vs. 19,1 miesiąca dla VMP ($HR=0,43$). Wydaje się jednak, że wraz z pojawieniem się możliwości stosowania daratumumabu w pierwszej linii terapii preferowanym schematem w grupie niekwalifikującej się do przeszczepienia będzie schemat DRd.

Chorzy kwalifikujący się do auto-HSCT powinni otrzymać leczenie indukujące wg protokołów VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon), VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), VRD (bortezomib, lenalidomid, deksametazon) lub PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon) (tab. 5.3.). Nowością jest możliwość dodania do schematu VTD daratumumabu (D-VTD) na podstawie wyników badania CASSIOPEIA.

Do procedury auto-HSCT 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 auto-HSCT powinni po terapii indukującej otrzymać konsolidację leczenia w postaci melfalanu w dużych dawkach (HDT)

i auto-HSCT, niezależnie od uzyskanej odpowiedzi po (3*) 4–6 cyklach leczenia indukującego (*-wskazania Mayo Clinic przy użyciu schematu RVD (lenalidomid, bortezomib, deksametazon – wskazanie off-label).

Zgodnie z zaleceniami European Myeloma Network podkreśla się, że protokół indukujący przed auto-HSCT powinien zawierać 3 leki. Schematy trójkłowe, które nadal są stosowane to: VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon) i PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon). Trzy prospektywne badania wykazały większą skuteczność schematu VTD nad TD i VD. Dwa kolejne badania porównywały schematy VCD i PAD oraz VCD i VTD. W pierwszym dowiedziono równoważność schematów VCD i PAD w odniesieniu do skuteczności, przy lepszej tolerancji VCD. Bezpośrednie porównanie VCD i VTD wskazało na większą skuteczność VTD okupioną zwiększeniem występowania polineuropatii obwodowej. Biorąc pod uwagę powyższe zaleca się preferencyjne kierowanie chorych do leczenia indukującego według schematu VTD, zwracając jednak szczególną uwagę na objawy obwodowej polineuropatii indukowaną chemioterapią. Preferencyjnym sposobem podawania bortezomibu jest forma podskórna ograniczająca znacznie występowanie polineuropatii. Obecnie schematy z bortezomibem są dostępne w Polsce dla tej grupy pacjentów w ramach katalogu chemioterapii. W badaniu porównującym schemat VRD i VTD w leczeniu indukującym przed przeszczepieniem obserwowano porównywaną skuteczność, ale zdecydowanie większą toksyczność schematu VTD, co wraz ze zwiększeniem dostępności do lenalidomidu wskazuje na stopniowe zastępowanie VTD przez VRD w pierwszej linii leczenia.

Wyniki badań wskazują na korzyść przedłużonego leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozy. Wykazano zarówno korzyść leczenia konsolidującego, jak również podtrzymującego. Podejmując decyzję należy wziąć pod uwagę toksyczność leczenia oraz odległe skutki terapii. Leczenie konsolidujące polega na podaniu 2–3 cykli leczenia indukującego po auto-HSCT w pełnych lub zredukowanych dawkach (np.: po leczeniu indukującym VTD, auto-HSCT 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 auto-HSCT otrzymywali 2 cykle VTD lub D-VTD w konsolidacji, w dalszym etapie badania przewidziano leczenie podtrzymujące. Wyniki pierwszej części zostały opublikowa-

ne 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. Korzyść z zastosowania daratumumabu w pierwszej linii mogła być równoważona podaniem daratumumabu w leczeniu podtrzymującym dla grupy chorych leczonych VTD w indukcji – na co wskazują wyniki drugiej części badania. Dodatkowo wyniki badania DETERMINATION, w którym pacjenci otrzymywali 8 cykli RVd (Ramię A) lub 3 cykle RVd, kondycjonowanie melfalan 200 mg/m² + ASCT i 2 cykle RVd (Ramię B) i lenalidomid w dawce podtrzymującej do progresji lub nietolerancji terapii, wskazują na większą skuteczność terapii w grupie B (mediana PFS wyniosła 46,2 vs. 67,6 miesięcy w ramieniu A vs. B), ale bez różnic w całkowitym przeżyciu (OS – *overall survival*).

Obecnie forma dożylna daratumumabu zamieniana jest na formę podskórną w dawce stałej 1800 mg. Dane badania COLUMBA pokazują, że daratumumab podskórny wykazywał podobną skuteczność ocenianą jako ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) i podobne stężenia w badaniach farmakokinetycznych oraz lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z daratumumabem podawanym dożylnie u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym. 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 monoclonalnych 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 1 g/l, 0,3 mg/l w przypadkach łańcuchów lekkich kappa i 0,25 mg/L lambda w surowicy, 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 5.4.

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 IWMG, 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. 5.5.). Stosowane obecnie metody oceny MRD wymagają walidacji i standaryzacji zanim będą szerzej stosowane w praktyce klinicznej.

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

W postaciach szpiczaka, w których mierzalne są jedynie wolne łańcuchy lekkie w surowicy (choroba łańcuchów lekkich; FLC > 100 mg/l), stosuje się kryteria odpowiedzi wg IMWG dla kategorii odpowiedzi PR, VGPR oraz CR, jak w tabeli 5.6.

W szpiczaku niewydzielającym, ze względu na niemierzalne białko M w surowicy i moczu i niemierzalne FLC

(< 100 mg/l), IMWG nie sformułowało definicji odpowiadającej kategoriom CR; sCR; VGPR, możliwe jest więc stosowanie jedynie pojęcia odpowiedzi częściowej PR:

- $\geq 50\%$ redukcja plazmocytów w szpiku (przy założeniu, że rozpoznanie oparto na obecności $\geq 30\%$ plazmocytów w szpiku)
- jeżeli przy rozpoznaniu były obecne guzy plazmocytoma w tk. miękkich, dodatkowo do w/w kryteriów wymaga się $\geq 50\%$ 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 odpowiedzi na leczenie wg IMWG dla postaci wydzielających szpiczaka

Remisja całkowita (complete remission CR):	• ujemna immunofiksacja w surowicy i moczu (2×), • < 5% plazmocytów w szpiku (nie wymagane powtarzanie biopsji szpiku) • całkowite zniknięcie guzów plazmocytoza 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 κ[+]/λ[+] > 4:1 albo < 1:2, ocena min. 100 plazmocytoz)
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 ≥ 90% redukcji białka M w surowicy • białko M w moczu < 100 mg/dobę
Remisja częściowa (partial remission, PR):	• ≥ 50% redukcji białka M w surowicy • ≥ 90% redukcji białka M w moczu w ciągu doby, lub poniżej 200 mg/dobę • jeżeli przy rozpoznaniu były obecne guzy plazmocytoza w tk. miękkich, dodatkowo do ww. kryteriów wymaga się ≥ 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:	• ≥ 25% wzrostu białka M w surowicy, pod warunkiem, że absolutny wzrost wynosi co najmniej 0,5 g/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/dobę • 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 plazmocytoz w szpiku (absolutny % wzrostu ≥ 10%) • nowe zmiany kostne lub plazmocytoza w tk. miękkich albo udokumentowane powiększenie rozmiaru zmian kostnych lub w tk. miękkich • hiperkalcemia (skorygowany Ca²⁺ w surowicy > 11,5 mg/dl lub 2,65 mmol/l) jednoznacznie związana z proliferacją

Tabela 5.5. Definicje oceny minimalnej choroby resztkowej – MRD w odpowiedzi na leczenie wg IMWG

Utrzymujący się wynik MRD-ujemny (<i>Sustained MRD-negative</i>):	• 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 (<i>Flow MRD-negative</i>):	• 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 (<i>Sequencing MRD-negative</i>):	• 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 (<i>Imaging plus MRD-negative</i>):	• 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 5.6. 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% plazmocytołów w szpiku (biopsja 1x) • całkowite zniknięcie guzów plazmocytołoma 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% plazmocytołów w szpiku (biopsja 1x) • całkowite zniknięcie guzów plazmocytołoma 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 plazmocytołoma w tk. miękkich

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.

Richardson PG, Jacobus SJ, Weller EA i wsp. DETERMINATION Investigators. Triplet Therapy, Transplantation, and Maintenance until Progression in Myeloma. *N Engl J Med*. 2022 Jun 5. doi: 10.1056/NEJMoa2204925.

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 (AUTO-HSCT)

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

KWALIFIKACJA DO AUTO-HCT

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 krwiutworzenia po transplantacji. Materiał pobiera się za pomocą leukaferozy, po uprzedniej mobilizacji polegającej na zastosowaniu czynnika wzrostu kolonii granulocytowych (G-CSF) samodzielnie bądź w skojarzeniu z chemioterapią (tab. 6.1.). Minimalna liczba komórek CD34+ przewidzianych do pojedynczej procedury auto-HSCT to 2×10^6 / 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 (np. 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 leukaferoz należy rozważyć zastosowanie pleryksaforu.

CZAS MOBILIZACJI KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH ICH TRANSPLANTACJI

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

RODZAJ HDT. PODWÓJNA AUTO-HSCT

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

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

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

TRANSPLANTACJA ALLOGENICZNYCH MACIERZYSTYCH KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH

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

Tabela 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
G-CSF	5–10 µg/ kg/d s.c.	Od dnia 5	(2,4 g/m ²)*	
Etopozyd				
Etopozyd	375 mg/m ² /d i.v. (800 mg/m ² /d i.v.)*	1, 2	(1,6 g/m ²)*	10–13
G-CSF	5–10 µg/ kg/d s.c.	Od dnia 5	(2,4 g/m ²)*	
G-CSF + Pleryksafor				
G-CSF	5–10 µg/ kg/d s.c.	1–5 (maks. 7)		5
Pleryksafor	240 µg/ kg/d s.c.	Od dnia 4		
Monoterapia G-CSF				
G-CSF	10 µg/ kg/d s.c.	1–5 (maks. 7)		5

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

LITERATURA

Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, 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

LENALIDOMID

Lenalidomid stosowany w podtrzymywaniu wydłuża przeżycie TTP, PFS oraz OS u chorych po auto-HSCT, jak też i u chorych starszych.

Skuteczność lenalidomidu jest niezależna od głębokości odpowiedzi na auto-HSCT czy czynników ryzyka związanych z chorobą. Lek jest dobrze tolerowany, nie wykazuje neurotoksyczności, a pewnym ograniczeniem w leczeniu podtrzymującym po auto-HSCT jest mielotoksyczność. Z tego powodu w podtrzymywaniu zaleca się dawki mniejsze niż w leczeniu indukcyjnym: 10–15 mg/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). Zaprezentowane wyniki wieloośrodkowego badania STAMINA jednoznacznie wskazują na korzyść z leczenia podtrzymującego lenalidomidem po procedurze przeszczepowej. Wcześniejsze metaanalizy również potwierdzają wydłużenie całkowitego przeżycia o około 3 lata w grupie chorych mających możliwość leczenia podtrzymującego tym lekiem immunomodulującym.

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

BORTEZOMIB

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

Skuteczną metodą leczenia o małej toksyczności jest stosowanie bortezomibu w podtrzymywaniu 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 plazmocyтового 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 selektywnego inhibitora eksportu jądrowego (selinexor), terapii komórkowych CAR-T (idelcel i cita-cel) oraz przeciwciał bispecyficznych (teclistamab) wybór optymalnej terapii nawrotu lub progresji choroby pozostaje dużym wyzwaniem.

Ocenę porównawczą skuteczności poszczególnych programów leczenia utrudnia zróżnicowanie bada-

nych 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 jest dostępny ramach programu lekowego dla chorych niekwalifikujących się do transplantacji autologicznej w skojarzeniu z deksametazonem (RD), u których nie stwierdzono niekorzystnych aberracji chromosomowych lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (RVD). U pacjentów, którzy kwalifikują się do transplantacji lenalidomid pozostaje w pierwszej linii niestety niedostępny, także w leczeniu podtrzymującym. Z uwagi na utratę ochrony patentowej lenalidomidu zapewne się dostęp do tego leku. Z uwagi na wysoką skuteczność tej terapii i dobry profil bezpieczeństwa coraz więcej chorych, którzy będą wymagali terapii drugiej linii będzie zatem opornych na lenalidomid. Dla tych chorych 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 112 miesięcy 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. Terapia ta dostępna jest w ramach programu lekowego NFZ.

- **DVD** (daratumumab, bortezomib oraz deksametazon), którego skuteczność wykazano w badaniu Castor. Mediana PFS w tym badaniu wyniosła 16,7 miesiący 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-56 mg/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. Terapia ta jest dostępna w ramach programu lekowego NFZ. Niedawno zarejestrowano zintensyfikowane o przeciwciała anty-CD38 (izatuksymab lub daratumumab) terapię KD: **IzaKD** oraz **DaraKD**. Pierwsza terapia zarejestrowana została na podstawie badania Ikema, gdzie wykazano redukcję ryzyko zgonu lub progresji w porównaniu do KD przez dodatnie izatuksymabu o 47%. Bliźniacze badanie Candor z wykorzystaniem daratumumabu wykazało zbliżony wynik: dołączenie daratumumabu do terapii KD wiązało się z 41% redukcją ryzyka zgonu i progresji na korzyść terapii trójkowej.
- **Panobinostat** w skojarzeniu z bortezomibem. Skuteczność tej formy terapii jest umiarkowana, a toksyczność głównie w kontekście przewodu pokarmowego istotna. Panobinostat może być rozważany u chorych, u których wcześniej nie stosowano bortezomibu lub u chorych, u których nie ma przeciwwskazań do ponownego jego stosowania.
- U pacjentów, u których wcześniej nie stosowano bortezomibu lub stosowanie bortezomibu jest zasadne ze względu na długotrwały efekt opcją jest rozważenie ponownej terapii z **powtórna 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.

CHORY 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 27 mg/m², lenalidomid, deksametazon). Mediana PFS dla terapii badanej w badaniu Aspire wyniosła 26,3 miesiący, a dla terapii RD - 17,6 miesiący (HR 0,69). Należy podkreślić, że terapia KRD w tym badaniu prowadzona była tylko przez 18 miesiący, 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. Terapia ta jest dostępna dla chorych w ramach programu lekowego NFZ, u których stwierdzono niekorzystne aberracje chromosomowe (del17p), t(4;14) lub t(14;16), ale niestety od linii 3 mimo rejestracji od linii 2.
- **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** dołączony do pomalidomidu i deksametazonu (**IzaPD**) w badaniu Ikaria zmniejszał ryzyko zgonu i progresji o 40% w porównaniu do terapii PD (przy medianie PFS dla terapii IzaPD 11,5 miesiąca i dla terapii PD – 6,5). **Elotuzumab** został zarejestrowany w skojarzeniu z PD na podstawie badania ELOQUENT-3. W badaniu tym mediana PFS dla **EloPD** wyniosła 11,5 miesiąca 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** (+/-**Iza/Dara**) bądź przy zasadności powtórnego leczenia bortezomibem (brak istotnej toksyczności oraz brak oporności), chemioterapii **VD** lub **DVD**. Należy pamiętać, że daratumumab jest skuteczny

także w monoterapii i od 2016 r. 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.

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

LECZENIE CHORYCH Z ZAAWANSOWANĄ CHOROBA

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

- **Belantamab mafodotin**, który jest przeciwciałem monoklonalnym anty BCMA sprzężonym z auristatyną F został w 2020 roku zarejestrowany na podstawie badania DREAMM-2 dla chorych, u których stosowano co najmniej cztery linie leczenia obejmujące inhibitor proteasomów, lek immunomodulujący oraz przeciwciało anty-CD38. U chorych, u których stosowano belantamab w monoterapii obserwowano odpowiedzi trwające 3–5 miesięcy.
- **CAR-T** oraz **przeciwciała bispecyficzne**. Dla chorych leczonych wcześniej co najmniej

trzema liniami leczenia obejmującymi inhibitor proteasomów, lek immunomodulujący i przeciwciało anty-CD38 dostępne są terapie wykorzystujące układ immunologiczny tj. dwie terapie CAR-T oraz przeciwciało bispecyficzne.

Terapia CAR-T (ang.: *Chimeric Antigen Receptor T*) jest formalnie dostępna dla chorych w Polsce, jednak z racji braku nie tylko finansowania, ale również braku akredytacji przez producenta ośrodków terapii komórkowych jest ona niemożliwa do zastosowania. Oczekuje się, że pierwsze ośrodki uzyskają akredytację w 2024 roku. Dwie konstrukcje CAR-T zarejestrowane przez Europejską Agencję Leków do leczenia chorych ze szpiczakiem są skierowane przeciw antygenowi BCMA. Są to: **idekabtagen wikleucel** (**ide-cel**) oraz **ciltakabtagen autoleucel** (**cilta-cel**). Ide-cel uzyskało rejestrację na podstawie badania Karmma, w którym CAR-T były stosowane w trzech różnych dawkach: 150, 300 oraz 450×10^6 komórek. Odsetek odpowiedzi co najmniej częściowych w kohorcie leczonych najwyższą dawką wyniósł 82, a remisji całkowitych - 35. Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 113 miesięcy. Jeszcze lepsze wyniki uzyskano w badaniu Cartitude 1, w którym na bardzo podobnej populacji (mediana linii leczenia 6) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo cilta-cel. Odpowiedź co najmniej częściową uzyskano u 97% chorych, a remisję całkowitą - aż u 83%. Po 27 miesiącach obserwacji nie uzyskano mediany PFS i aż 78% chorych pozostawało wolnych od progresji choroby. Zważywszy na oporną chorobę u analizowanych chorych jest to wynik spektakularny. Ważną obserwacją z obu badań jest dobra tolerancja terapii komórkowej z niewielkim odsetkiem chorych, u których stwierdzono CRS (zespół uwalniania cytokin) oraz powikłania neurologiczne (ICANS) w stopniu ciężkim i bardzo ciężkim.

W 2022 roku zarejestrowano w Europie **teclistamab** - pierwsze przeciwciało bispecyficzne (BCMA/CD3) adresowane dla chorych ze szpiczakiem plazmocytowym leczonych co najmniej trzema liniami leczenia. Lek został zarejestrowany na podstawie badania Majestic1, w którym po stosowaniu teclistamabu w populacji chorych z zaawansowanym szpiczakiem (mediana linii leczenia 5) uzyskano co najmniej remisję częściową u 62% chorych, a remisję całkowitą - u 39%. Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 113 miesięcy, a więc podobnie jak po zastosowaniu ide-cel.

- **Selinexor** (inhibitor eskportyny), który został zarejestrowany do stosowania z deksametazonem (SD) u chorych ze szpiczakiem leczonych wcześniej

czterema liniami terapii oraz wraz z bortezomibem (SVD) u chorych leczonych wcześniej co najmniej dwiema liniami. Lek zwiększa skuteczność innych leków przeciwszpizczakowych w tym szczególnie bortezomibu aczkolwiek jego stosowanie wiąże z częstymi i uciążliwymi działaniami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego.

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, (Iza+/-)KD,**
 - U pacjentów, u których skuteczność transplantacji autologicznej trwała co najmniej 2 lata i u których nie ma przeciwwskazań rekomenduje się ponowną indukcję 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,
 - **bendamustynę,**

- u chorych ze wskaźnikami wysokiego ryzyka, w dobrym stanie biologicznym, rozważenie **przeszczepienia allogenicznego**.
- **DT-PACE** jako krótkotrwałą kontrolę choroby z następową konsolidacją auto lub allotransplantacją,
- U chorych z zaawansowaną chorobą (linie leczenia 4+) rekomenduje się:
 - **belantamab mafodotin** (dla chorych leczonych wcześniej co najmniej czterema liniami),
 - **terapię CAR-T(ide-cel lub cilta-cel)**,
 - **teclistamab**,
 - **udział w badaniach klinicznych**, w tym szczególnie obejmujących immunoterapię.

Tabela 8.1. Schematy leczenia chorych RR

Lek	Dawka	Droga podania	Dzień stosowania	Uwagi
PVD				
Pomalidomid	4 mg	p.o.	1–14	Cykl 21 dni do progresji
Bortezomib	1,3 mg/m ²	i.v. lub s.c.	1, 4, 8, 11 (1 i 8 od 9 cyklu)	
Deksametazon	20 mg (10 mg > 75 r.ż.)	p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11	
DVD				
Daratumumab	16 mg/ kg i.v. 1800 mg s.c.	i.v. lub s.c.	co tydzień przez 8 tygodni, co 2 tygodnie (tygodnie 9–24) i co 4 tygodnie (od tygodnia 25 do progresji)	Cykle 21-dniowe, od 25 tygodnia 28 dni do progresji
Bortezomib	1,3 mg/m ²	s.c.	1, 4, 8, 11 1, 8 od cyklu 9	
Deksametazon	20 mg 10 mg > 75 r.ż.		1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 1, 2 oraz 8, 9 od cyklu 9	
KD				
Karfilzomib	20 mg/m ² dzień 1 i 2 cyklu 1 56 mg/m ²	i.v.	1, 2, 8, 9 oraz 15 i 16 dzień	Cykle 28 dni
Deksametazon	20 mg	i.v. lub p.o.	1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23	Do progresji
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. <i>lub</i> 1800 mg	i.v. s.c.	co 7 dni w cyklu 1 oraz 2, co 14 dni w cyklach 3–6, następnie co 28	Cykl 28 dni do progresji
Lenalidomid	25 mg	p.o.	1–21	
Deksametazon	40 mg (20 mg > 75 r.ż.)	p.o.	1, 8, 15, 22	
KRD				
Karfilzomib	20 mg/m ² <i>dzień 1 i 2 cyklu 1</i> 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.	1–21 1, 8, 15, 22	Cykl 28 dni do progresji
Deksametazon	40 mg	p.o.	1–4, 9–12, 17–20 (1–4 od 5 cyklu)	
RVD				
Lenalidomid	25 mg	p.o.	1–14	Cykl 28 dni do 8 cykli
Bortezomib	1,0 mg/m ²	i.v.	1, 4, 8, 11	
Deksametazon	20 mg 10 mg <i>od 5 cyklu</i>	p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	
VD				
Bortezomib	1,3 mg/m ²	i.v. lub s.c.	1, 4, 8, 11	Cykl 21 dni do 8 cykli
Deksametazon	20 mg	p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	
PD				
Pomalidomid	4 mg	p.o.	1–21	Cykl 28 dni do progresji
Deksametazon	40 mg 20 mg > 75 r.ż.	p.o.	1, 8, 15, 22	

Lek	Dawka	Droga podania	Dzień stosowania	Uwagi
IzaPD				
Izatuksymab	10 mg/ kg	i.v.	1, 8, 15, 22 1, 15 od cyklu 2	Cykl 28 dni do progresji
Pomalidomid	4 mg	p.o.	1–21	
Deksametazon	40 mg 20 mg > 75 r.ż.	p.o./i.v.	1, 8, 15, 22	
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 > 75 r.ż.	p.o./i.v.	28 mg (8 mg > 75 r.ż.) p.o., 3–24 godziny przed elotuzumabem i 8 mg i.v. 45–90 minut przed elotuzumabem 8 oraz 22 cyklu 3 oraz kolejnych 1, 8, 15, 22	
PCD				
Pomalidomid	4 mg	p.o.	1–21	Cykl 28 dni do progresji
Cyklofosfamid	300 mg	p.o.	1, 8, 15, 22	
Deksametazon	40 mg	p.o.	1–4, 15–18	
Belantamab				
Belantamab	2,5 mg/ kg	i.v.	co 3 tygodnie	Do progresji
BBD				
Bendamustyna	70 mg/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	
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/m²	i.v.	1–4	
Cyklofosfamid	400 mg/m²	i.v.	1–4	
Etopozyd	40 mg/m²	i.v.	1–4	

Lek	Dawka	Droga podania	Dzień stosowania	Uwagi
CAR-T				
Ciltakabtagen autoleucel	3,2 × 10 ⁶ - 1,0 × 10 ⁸ komórek	i.v.		Po terapii limfodeplecyjnej
Idekabtagen wikleucel	260–500 × 10 ⁶ komórek	i.v.		
Teclistamab				
Teclistamab	1,5 mg/ kg p.o. dwóch dawkach stepr up (60 µg/ kg oraz 300 µg/ kg)	s.c.	co 7 dni	Cykl 28 dni do progresji
Iza/DaraKD				
Izatuksymab lub	10 mg m ²	i.v.	1, 8, 15, 22 (cykl 1) 1, 15 od cyklu 2	Cykl 28 dni do progresji
Daratumumab	1800 mg	s.c.	1, 8, 15, 22 (cykl 1 i 2) 1, 15 (cykle 3–6), następnie raz w miesiącu	
Karfilzomib	20 mg/m ² dzień 1 i 2 cyklu 1 56 mg/m ²	i.v. p.o./i.v.	1, 2, 8, 9 15 i 16	
Deksametazon	40 mg	i.v. lub p.o.	co 7 dni	

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)
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 plazmocytoowym ≥ 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 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 • pacjent kwalifikuje się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych	• 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
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. U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa lenalidomidu powinna być zgodna z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego. Lekarz powinien ocenić, jaką dawkę deksametazonu zastosować, biorąc pod uwagę stan pacjenta oraz nasilenie choroby.	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 pc. w 1 i 2 dniu cyklu 1 (dawka maksymalna wynosi 44 mg). Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę należy zwiększyć do 27 mg/m² pc. 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 nieakceptowalnej toksyczności. Bortezomib jest podawany we wstrzyknięciu s.c. lub infuzji i.v. w dawce 1,3 mg/m² pc. 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.

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

Tabela 8.2. - ciąg dalszy z poprzedniej strony Dostępne w Polsce terapie w leczeniu nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego z wykorzystaniem nowych leków

PomDex (pomalidomid + deksametazon)	Kd (karfilzomib + deksametazon)	PVD (pomalidomid + bortezomib + + deksametazon)
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.	Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w wieku 18 lat i powyżej, u których spełnione są następujące warunki:	Do programu kwalifikowani są pacjenci: z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym, w wieku 18 lat i powyżej, u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid, u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu.
	• stosowano 1, ale nie więcej niż 3 wcześniejsze protokoły (linie) leczenia (terapia indukująca, po której nastąpi przeszczep komórek macierzystych i terapia konsolidacyjna/podtrzymująca są traktowane jako jedna linia leczenia); • LVEF $\geq 40\%$; • stan sprawności ECOG 0 - 2.	
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	Karfilzomib jest podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 30 minut raz w tygodniu przez okres trzech tygodni (dzień 1, 8 i 15), po czym następuje 13-dniowy okres bez leczenia (od 16. do 28 dnia). Każdy okres trwający 28 dni jest uważany za jeden cykl leczenia. Karfilzomib jest podawany w dawce początkowej wynoszącej 20 mg/m² p.c. w 1 dniu cyklu 1, a następnie jeżeli leczenie jest dobrze tolerowane należy zwiększyć dawkę do 70 mg/m² p.c. w 8 i 15 dniu cyklu 1 W 2 cyklu i kolejnych cyklach lek podawany jest w dawce 70 mg/m² w dniach 1, 8 i 15 (tj. 3 podania na cykl). Deksametazon jest podawany doustnie lub dożylnie w dawce wynoszącej 40 mg w dniach 1, 8 i 15 wszystkich cykli oraz w dniu 22 cykli 1–9 • Deksametazon należy podać w czasie od 30 minut do 4 godzin przed podaniem karfilzomibu.	Pomalidomid zalecana dawka początkowa: 4 mg doustnie raz na dobę w dniach 1–14, w powtarzanych 21-dniowych cyklach. Bortezomib: zalecana dawka początkowa bortezomibu to 1,3 mg/m² powierzchni ciała raz na dobę, dożylnie lub podskórnie, cykle 1–8 w dniach 1, 4, 8 i 11, cykl 9 i kolejne w dniu 1 i 8 w powtarzalnych 21-dniowych cyklach. Deksametazon: Cykle 1–8 zalecana dawka: 20 mg (10 mg u chorych > 75 lat) doustnie raz na dobę w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 każdego 21-dniowego cyklu leczenia. Cykl 9 i kolejne zalecana dawka: 20 mg (10 mg u chorych > 75 lat) doustnie raz na dobę w dniach 1, 2, 8 i 9 każdego 21-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 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 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, 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 plazmocytozy ze względu na wiek wykazuje, że chorzy w wieku 65–74 lata stanowią 28% zachorowań, a w wieku > 75 lat 37%. Oznacza to, że około 2/3 chorych to osoby starsze, wymagające odrębnego podejścia terapeutycznego, uwzględniającego kondycję chorego i choroby współistniejące.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Czynniki ryzyka:

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

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

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

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

PODSUMOWANIE:

- Zastosowanie nowych leków: pomalidomidu, daratumumabu, karfilzomibu znacznie poprawiło wyniki leczenia chorych na szpiczaka plazmocytowego niekwalifikujących 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

Dimopoulos MA et al: Once-versus twice-weekly carfilzomib in relapsed and refractory multiple myeloma by select patient characteristics: phase 3 ARROW study subgroup analysis

Blood Cancer Journal 2020, 10, Article number: 35

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

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

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

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

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.

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

10. ZASADY RADIOTERAPII W SZPICZAKU PLAZMOCYTOWYM

Zastosowania radioterapii u chorych na szpiczaka plazmocytozowego obejmuje:

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

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

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

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

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

W lokalizacji kostnej choroba obejmuje najczęściej kręgi i miednicę. Po zastosowaniu radioterapii uzyskuje się mały odsetek nawrotów miejscowych (4–11%), dziesięcioletni czas wolny od nawrotu choroby wynosi 54%, a 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 zakończeniu

radioterapii chorzy monitorowani są za pomocą badania MR: pierwsze badanie wykonuje się w 6 do 8 tygodni po zakończeniu napromieniania, a następnie co 4–6 miesięcy aż do czasu zniknięcia wszystkich mas rezidualnych lub gdy w całym okresie obserwacji zmiany mają charakter stabilny.

RADIOTERAPIA PALIATYWNA W UOGÓLNIONEJ POSTACI SZPICZAKA

40–50% chorych na szpiczaka wymaga w okresie trwania choroby zastosowania radioterapii paliatywnej. Wg NCCN zalecane dawki to 10–30 Gy. Napromienianie nie tylko powoduje szybkie działanie przeciwbólowe, ale także indukuje procesy zblizniające zmiany osteolityczne spowodowane szpiczakiem (występują u większości chorych w 70–100%) zapobiegając złamaniom patologicznym i redukując możliwość powstawania nowych zmian nowotworowych. Pod wpływem promieniowania jonizującego w uszkodzonej przez nacieki plazmocytów kości dochodzi do zmian degeneracyjno-martwiczych komórek nowotworowych z następowym rozrostem kolagenu. Rekalkyfikacja 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 (gwoźdź śródszpikowy czy endoproteza) w objętości napromienianej nie stanowi przeciwwskazania do radioterapii. Niewielkie podwyższenie dawki (rzędu 4–8%) w odległości około 1 cm od elementu metalowego na skutek wybicia elektronów wtórnych nie wpływa znacząco na efekt terapeutyczny. W grupie chorych, u których chirurgiczne zaopatrzenie złamania patologicznego nie jest możliwe (np. żebra, mostek, łopatka, kości miednicy) postępowaniem z wyboru jest radioterapia. Z uwagi na paliatywny charakter napromieniania zalecane jest realizowanie radioterapii w skróconym czasie przy użyciu prostych technik w systemie 2D. Najczęściej polecane schematy: 30 Gy/T w 10 frakcjach po 3 Gy/T, 20 Gy/T w 5 frakcjach po 4 Gy/T, 8–12 Gy/T w 1 frakcji, 6 Gy/T w 1 frakcji =

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 czasie, (zwykle 40–50 Gy/T, 20–25 frakcji po 1,8–2,5 Gy/T w czasie 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 opornymi 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 metodą połowy

ciała obciążone 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 (nudności, 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.

Leczenie chorych na MM z niewydolnością nerek obejmuje:

1. Eliminacja współistniejących zaburzeń i leków nefrotoksycznych mających wpływ na funkcję nerek
2. Leczenie przyczynowe szpiczaka
3. Usunięcie mechaniczne białka monoklonalnego i łańcuchów lekkich
4. Leczenie nerkozastępcze

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

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

Zgodnie z aktualnie obowiązującym w Polsce programem leczenia chorych na MM (MZ, załącznik B 54) w leczeniu indukującym remisję u chorych nie kwalifikujących się do przeszczepienia, istnieje możliwość zastosowania lenalidomidu i deksametazonu (program Rd) bądź lenalidomidu, bortezomibu i deksametazonu (program VRd). Lenalidomid rutynowo nie jest zalecany u chorych na MM z niewydolnością nerek, chyba, że pacjent jest oporny na inne opcje terapii. U chorych leczonych lenalidomidem konieczna jest redukcja dawki leku względem klirensu kreatyniny. Chorzy na szpiczaka opornego/nawrotowego mogą być również leczeni pomalidomidem i deksametazonem (schemat Pd) bądź pomalidomidem, bortezomibem i deksametazonem (schemat PVD). U chorych na MM z upośledzoną funkcją nerek, korekta dawki pomalidomidu nie jest konieczna. W badaniu OPTIMISM wykazano, że w grupie szpiczaków z klirensem kreatyniny < 60ml/min leczonych wg PVD vs. Vd, odsetek wszystkich odpowiedzi wynosił odpowiednio 91,4% vs. 53,6% (p < 0,001), a mediana PFS odpowiednio 15,1 vs. 9,5 miesięcy.

Nowym lekiem wprowadzonym do leczenia szpiczaka opornego/nawrotowego w programie B 54 jest daratumumab, aktualnie stosowany głównie w postaci podskórnej, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVD). Wykonano niezależne analizy populacyjne u pacjentów otrzymujących daratumumab w monoterapii, lub różnych terapiach skojarzonych. Badania objęły 441 chorych na MM z prawidłową funkcją nerek oraz 550 pacjentów z ClCr < 60ml/min, w tym 27 osób z ciężką lub krańcową niewydolnością nerek (ClCr < 30ml/min). Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic ekspozycji na daratumumab pomiędzy pacjentami z zaburzeniami czynności nerek, a pacjentami z prawidłową czynnością nerek. (ChPL)

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

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

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

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

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

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

podtrzymującego remisję i jednocześnie zapobiegającego odrzuceniu przeszczepionej nerki.

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

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

PRAKTYCZNE ZALECENIA NEFROLOGÓW

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

USZKODZENIE NEREK W GAMMAPATII MONOKLONALNEJ O NERKOWYM ZNACZENIU

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

Uszkodzenie nerek w MGRS jest 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 mo-

noklonalną Ig (mechanizm pośredni). W celu ustalenia właściwego rozpoznania konieczna jest biopsja nerki, biopsja szpiku, badania skriningowe w kierunku monoklonalnych immunoglobulin, oraz ścisła współpraca hematologów i nefrologów.

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

LITERATURA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

12. POLINEUROPATIA INDUKOWANA CHEMIOTERAPIĄ

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

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

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

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

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

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

PROFILAKTYKA I LECZENIE CIPN

Nie ulegają zmianie zasady ogólne i zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące profilaktyki i leczenia polineuropatii indukowanej talidomidem i bortezomibem. W profilaktyce podstawowe znaczenie ma 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 od-

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

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

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

Tabela 12.1. Leczenie bólu neuropatycznego

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

SNRI – serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors

LITERATURA

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

Beijers AJ, Vreugdenhil G, Oerlemans S 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 U CHORYCH NA SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO

W SzP istnieje wysokie ryzyko powikłań zakrzepowych. Patogeneza tego powikłania jest złożona, można wyróżnić wiele czynników, których współistnienie skutkuje inicjacją wykrzepiania, ale 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. stosowanie rekombinowanej erytropoetyny
4. Prozakrzepowe zmiany w przebiegu szpiczaka lub jego leczenia
 - a. duża aktywność czynnika VIII i czynnika vW
 - b. wysokie stężenie P-selektyny
 - c. zwiększone stężenie fibrynogenu
 - d. hipofibrynoliza
 - e. nabyta oporność na białko C, obniżenie stężenia białka S
 - f. zwiększenie ekspresji czynnika tkankowego (*tissue factor* – TF) i czynnika wzrostu śródbłonna 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 100 mg/dziennie, jeśli liczba czynników jest większa od dwóch – niskocząsteczkową heparynę lub warfarynę w pełnej dawce.

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

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

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

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

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

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

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

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

NOWE LEKI A ZAKRZEPICA ŻYŁNA

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

LITERATURA

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

Carrier M, Le Gal G, Tay J 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 heterogeny zespół powikłań kostnych, wśród których dominują ogniska osteolityczne, złamania patologiczne kości oraz uogólniona osteoporoza lub osteopenia. Wystąpienie powikłań kostnych jest konsekwencją zachwiania równowagi pomiędzy procesami resorpcji i odbudowy tkanki kostnej 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 kwas zoledronowego powoduje nie tylko reduk-

cję 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, nawet biochemicznego, wskazane jest ponowne rozpoczęcie podawania bisfosfonianów. Ze względu na brak wystarczających danych obecnie nie zaleca się rutynowego stosowania bisfosfonianów u chorych z MGUS i tłącym się szpiczakiem pla-

zmocytowym. Jednak niektórzy eksperci zalecają takie leczenie u pacjentów z grup wysokiego ryzyka progresji do objawowego szpiczaka plazmocytoowego.

ZALECENIA SZCZEGÓŁOWE DOTYCZĄCE LECZENIA BISFOSFONIANAMI

1. Zaleca się stosowanie następujących bisfosfonianów:

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

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

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

4. U chorych z upośledzoną czynnością nerek zaleca się redukcję dawek bisfosfonianów lub 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.

DENOSUMAB

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

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

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

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

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

Podsumowanie zasad leczenia bisfosfonianami i denosumabem przedstawia [tabela 14.1](#).

KOMPRESJA RDZENIA KRĘGOWEGO

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

- natychmiastowego rozpoczęcia pulsu wysokich dawek deksametazonu (40 mg iv. przez 4 dni) oraz ewentualnie dołączenia systemowej chemioterapii, jeżeli kompresja została stwierdzona przy rozpoznaniu szpiczaka

Tabela 14.1. Podsumowanie zasad leczenia bisfosfonianami i denosumabem.

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

- pilnego badania MRI odpowiedniego obszaru kręgosłupa oraz konsultacji neurochirurgicznej i radioterapeutycznej i następnie:
 - w przypadku ucisku rdzenia przez masy miękkotkankowe – pilnej miejscowej radioterapii (standardowo dawka 30 Gy podana w 10 frakcjach)
 - w przypadku ucisku rdzenia przez struktury kostne – pilnego zabiegu odbarczenia neurochirurgicznego
- LECZENIE HIPERKALCEMII**
- Szpiczak plazmocytowy należy do nowotworów szczególnie często, bo aż w 20–40% przypadków, powikłanych rozwojem hiperkalcemii. Ostra hiperkalcemia może się objawiać między innymi zaburzeniami ze strony ośrodkowego układu nerwowego (splątanie, dezorientacja, śpiączka hiperkalcemiczna), nudnościami i wymiotami, miopatią, zaparciami, objawami zapalenia trzustki, zwiększonym pragnieniem, wielomoczem oraz prowadzić do ostrej niewydolności nerek. Postępowanie lecznicze w hiperkalcemii powinno obejmować następujące działania:
1. Podstawowe znaczenie ma nawodnienie pacjenta i uzyskanie wysokiej diurezy. W ciężkiej i umiarkowanej hiperkalcemii stosuje się dożylny wlew 0,9% NaCl w ilości uzależnionej od stanu nawodnienia pacjenta. W hiperkalcemii przewlekłej i łagodnej - doustne przyjmowanie płynów 3–4 l/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 zredukować dawkę bisfosfonianu (preferowane jest stosowanie pamidronianu w dawce 30 mg). W hiperkalcemii przewlekłej – do rozważenia – doustnie kwas kłodronowy (początkowo 2400–3200 mg/dobę w dawkach podzielonych, następnie dawka leku powinna być zmniejszona do 1600 mg/dobę).
 4. W przypadku umiarkowanej, ciężkiej lub odpornej 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

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.

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

Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM 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.

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

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

15. LECZENIE WSPOMAGAJĄCE

LECZENIE WSPOMAGAJĄCE W SZPICZAKU PLAZMOCYTOWYM

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

NIEDOKRWISTOŚĆ W SZPICZAKU PLAZMOCYTOWYM

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

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

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

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

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

ZMODYFIKOWANE ZALECENIA ASCO/ASH I EORTC DO STOSOWANIA ESA W LECZENIU NIEDOKRWISTOŚCI TOWARZYSZĄCEJ CHOROBY NOWOTWOROWEJ

1. W przypadku wystąpienia niedokrwistości niezbędne jest przeprowadzenie dokładnego wywiadu chorobowego, badania fizykalnego pacjenta oraz wykonanie badań biochemicznych mających pomóc w ustaleniu przyczyny anemii. Niezbędne jest uwzględnienie chorób towarzyszących, w tym szczególnie choroby niedokrwiennej serca, niewydolności krążenia, chorób płuc, niewydolności nerek, jak również ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych.
2. Stosowanie czynników stymulujących erytropoezę 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 zmniejszenie dawki i wydłużenie odstępów podawania ESA.

7. Preparaty żelaza nie powinny być podawane rutynowo, ich stosowanie zastrzeżone jest dla chorych z bezwzględnym lub czynnościowym niedoborem żelaza (ferrytyna < 100 ng/ml, Tsat < 15%). Wykazano również, iż 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 czerwonokrwinkową. Niedokrwistość czysto czerwonokrwinkowa związana jest z obecnością autoprzeciwciał skierowanych przeciwko epoetynie,

przy czym może być również niszczona endogenna erytropoetyna.

POWIKŁANIA INFEKCYJNE

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

Rozwój i progresja szpiczaka powoduje złożone zaburzenia odporności, do najważniejszych należą:

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

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

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

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

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

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

W profilaktyce powikłań infekcyjnych u chorych na szpiczaka plazmocytoowego zaleca się następujące strategię:

1. Szczepienia ochronne:

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

Optimalny czas szczepienia:

Inaktywowana szczepionka przeciw grypie (corocznie, zalecane jest podanie 2 dawek).

Inaktywowana szczepionka przeciw *Streptococcus pneumoniae*: skoniugowana PCV13 oraz po co najmniej 8 tygodniach PPSV23 (powtarzana co 5 lat).

Szczepionka przeciw COVID-19 (mRNA, wektorowa) zgodnie z aktualnymi zaleceniami grup eksperckich i towarzystw naukowych.

Chorzy po ASCT powinni mieć przeprowadzone szczepienia zgodnie z kalendarzem po upływie 6 – 24 miesięcy od przeszczepienia.

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

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

U chorych na MM zalecane są wyłącznie szczepionki inaktywowane.

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

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

3. Profilaktyczne stosowanie acyklowiru

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

4. Stosowanie trimetoprimu-sulfametoksazolu

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

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

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

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

LECZENIE BÓLU

Ból jest jednym z najczęściej występujących objawów w szpiczaku plazmocytoowym. Towarzyszy choremu zarówno na początku choroby jak i w kolejnych jej nawrotach. Ból jest związany głównie z destrukcją tkanki kostnej czy naciekaniem nerwów, 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 w Poradni Leczenia Bólu. Ocena natężenia bólu o charakterze neuropatycznym powinna być przeprowadzona w oparciu o najczęściej zalecaną skalę oceny bólu neuropatycznego LANSS.

Obecne poznanie mechanizmów bólu nowotworowego i działania leków przeciwbólowych skłania do stosowania złożonej terapii obejmującej stosowanie opioidów, blokerów kanału wapniowego, sodowego, trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych czy inhibitorów zwrotnego 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 1 g co 6 h przy nieznacznym natężeniu bólu.
2. Niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ) nie powinny być stosowane przewlekłe u chorych na SzP, z uwagi na możliwość wystąpienia lub pogłębienia uszkodzenia nerek.

3. W przypadku występowania przewlekłego łagodnego-umiarkowanego bólu (< 5/10 w skali numerycznej) zaleca się stosowanie doustnego tramadolu lub kodeiny.
4. W przypadku występowania przewlekłego umiarkowanego-ciężkiego bólu zaleca się stosowanie fentanylu lub buprenorfiny w plastrach przezskórnych, które są dobrze tolerowane przez chorych lub oksykodonu, który jest dodatkowo skuteczny w leczeniu bólu związanego z polineuropatią.
5. W przypadku występowania ostrego, ciężkiego bólu (> 6/10) zaleca się stosowanie podskórne morfiny w celu uzyskania szybkiej 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 pacjentów 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.

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

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

LITERATURA - LECZENIE WSPOMAGAJĄCE

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

Gong IY, Vijenthira A, Betschel SD, Hicks LK, Cheung MC. COVID-19 vaccine response in patients with hematologic malignancy: A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol*. 2022;97(4):E132-E135.

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

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

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

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

Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, i wsp. 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 tężenia 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 zniekształcenie (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 - VAS): gdy istnieje zapadnięcie się jednego lub więcej kręgów, albo występuje destrukcja kości z wysokim ryzykiem złamania jednego lub więcej kręgów;
2. ból umiarkowany (nie przekraczający $7/10$ w skali VAS): gdy mamy do czynienia ze znaczącym ubytkiem wysokości kręgu i/lub naruszeniem strukturalnej integralności lub stabilności kręgosłupa.

Istotne jest odpowiednio wczesne wykrycie deformacji trzonu lub/i nacieku i możliwie szybkiego zareagowania na pojawiający się ból. Opanowanie bólu znacznie podnosi komfort życia i nie stanowi przeszkody we wdrożeniu alternatywnych i uzupełniających metod leczenia, takich jak radioterapia i farmakoterapia przeciwbólowa, 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 wnikaący 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 korze-

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

W SzP dobry i bardzo dobry wynik przeciwbólowy po PW i PK uzyskuje się u 83–100% leczonych pacjentów, a poprawa funkcjonalna sięga 70%. W literaturze anglojęzycznej ukazało się dotychczas 28 prac dotyczących omawianej tematyki, z czego w 23 artykułach 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 VAS.

Wyniki leczenia przeciwbólowego za pomocą PK i PW są podobne, natomiast po zastosowaniu kyfoplastyki istnieje możliwość zmniejszenia kąta kyfozy kręgosłupa, co jednak nie przekłada się na lepszy wynik funkcjonalny w porównaniu z wertebroplastyką. Podsumowując, wertebroplastyka i kyfoplastyka jest efektywną, nieobciążającą, powtarzalną i relatywnie bezpieczną metodą leczenia nacieków i złamań trzonów kręgów 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 tłoczą bądź asymptomatyczną postacią szpiczaka (~ 15%) mogą być obserwowani do czasu progresji choroby, która może nastąpić po miesiącach lub latach. Nierozpoczynanie leczenia pozwoli uniknąć przez pewien czas objawów toksycznych związanych z terapią. W ostatnich latach rozważa się dla tej grupy chorych rozważenie mniej toksycznego leczenia np. dwufosfoniany, klarytromycyna czy małe dawki talidomidu, ale nie można jeszcze polecać któregoś z tych leków jako standardu postępowania. Identyfikacja niekorzystnych czynników rokowniczych jest istotna dla czasu przeżycia chorych na szpiczaka.

Chorzy, którzy nie kwalifikują się do intensywniejszej chemioterapii z uwagi na leukopenię, małopłytkowość, hipoplazję szpiku czy ciężką niewydolność nerek mogą być leczeni pulsami sterydowymi, z dodatkiem cyklofosfamidem bądź 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. Najwcześniej stosowanym lekiem jest cyklofosfamid w dawce 50 mg zwykle kojarzony z prednizonem 15–20 mg, ale może też być stosowany z nowymi lekami w małej dawce jak lenalidomid 10 mg czy bortezomib 1 mg/m² raz w tygodniu, podskórnie. Czas do uzyskania odpowie-

dzi 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 amyloidozą AL, która stanowi 4/5 wszystkich przypadków amyloidoz. W tym typie amyloidozy prekursorami amyloidu są monoklonalne łańcuchy lekkie immunoglobulin produkowane przez patologiczny rozrost plazmocyty w szpiku kostnym lub rzadziej pozaszpikowo. Układowa amyloidozą AL może również występować u chorych spełniających kryteria rozpoznania szpiczaka plazmocytozy (dotyczy to około 10–15% przypadków szpiczaka), a także, znacznie rzadziej, dotyczyć pacjentów z rozpoznaniem makroglobulinemii Waldenströma. Zlokalizowana (miejscowa) amyloidozą AL stanowi ok. 10% wszystkich przypadków amyloidozy i nie ulega ewolucji do układowej amyloidozy AL. W tym typie amyloidozy nie stwierdza się obecności białka monoklonalnego (białka M) w surowicy i/lub moczu, a odkładanie amyloidu jest zazwyczaj ograniczone do jednego narządu lub układu. Najczęściej są to drogi oddechowe, układ moczowo-płciowy, przewód pokarmowy i skóra.

EPIDEMIOLOGIA AMYLOIDOZY AL

Częstość występowania amyloidozy AL jest określana na ok. 1 nowy przypadek/100 000 osób/rok i jest prawdopodobnie niedoszacowana. Przyjmując, że zachorowalność na amyloidozę AL w Polsce jest porównywalna z obserwowaną w innych krajach europejskich, w ciągu roku należy spodziewać się około 300 nowych zachorowań. Średnia wieku chorych w chwili rozpoznania wynosi 63 lata. Około 90% przypadków stanowią chorzy po 50. roku życia. Oczekiwana mediana OS chorych zależy od stadium klinicznego, czyli zaawansowania amyloidozy w momencie rozpoznania, i wynosi od około 6 miesięcy u pacjentów w stadium Mayo 3b (zaawansowane zajęcie serca) do nawet ponad 10 lat u chorych w stadium 1, leczonych za pomocą auto-HSCT.

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 nieleczonych 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 amyloidogenego 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 za-

jęciu 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 amyloidozy AL jest w głównej mierze oparta na parametrach ocenia-

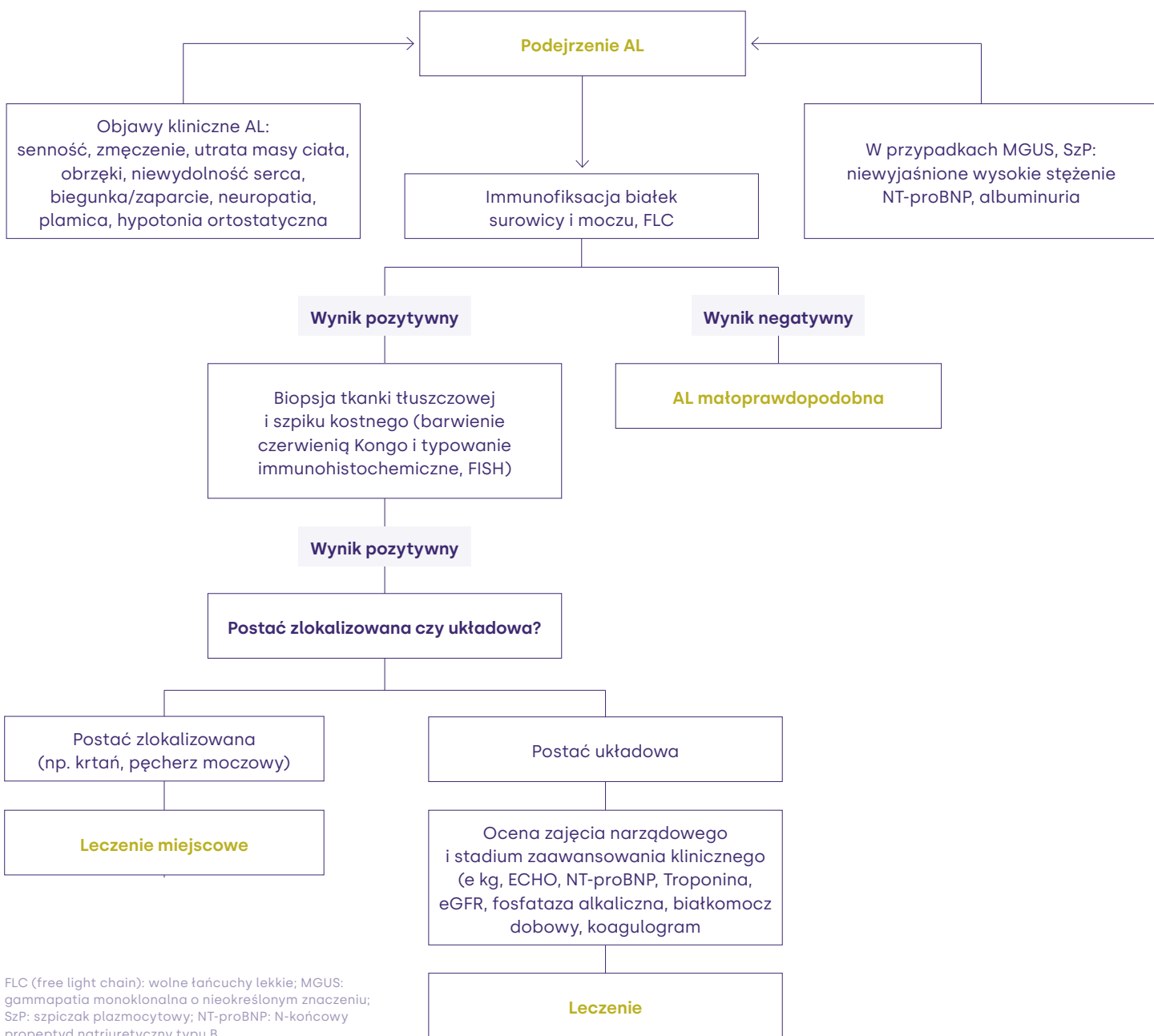
jących zajęcie serca. W tabeli 18.2. zestawiono badania diagnostyczne niezbędne do wykonania przy podejrzeniu AL, natomiast na rycinie 18.1. przedstawiono algorytm postępowania diagnostycznego u chorych z podejrzeniem AL.

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 transtyretynową typu dzikiego (ATTRwt) powodującą przede wszystkim izolowane zajęcie serca u starszych

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 żołądka 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



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 amyloidogennym, m.in. łańcuchom lekkim lambda i kappa, transtyretynie (TTR) i surowiczemu białku amy-

loidu A. Technika referencyjną, choć dostępną tylko w nielicznych ośrodkach specjalizujących się w leczeniu amyloidozy, jest laserowa mikrodyssekcja fragmentu biopsatu 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 plazmocytów (białko monoklonalne w surowicy lub moczu, nieprawidłowy stosunek łańcuchów lekkich, obecność klonalnych plazmocytów w szpiku kostnym) Okolo 2–3% chorych na układową amyloidozę łańcuchów lekkich nie spełnia wymaganych kryteriów rozpoznania.
Zespół POEMS	Wszystkie cztery kryteria muszą być spełnione 1. Obecność białka monoklonalnego (surowica i/lub mocz), najczęściej łańcuch lekki typu λ 2. Polineuropatia 3. Obecność co najmniej jednego dużego kryterium: • zmiany osteosklerotyczne w układzie kostnym, • choroba Castlemana • wysokie stężenie VEGF 4. Obecność co najmniej jednego małego kryterium: • powiększenie narządów wewnętrznych (wątroba, śledziona, węzły chłonne) • płyn w opłucnej, wodobrzusze, obrzęki • zaburzenia wydzielania gruczołów dokrewnych (nadnercza, gruczoł tarczowy, przytarczycy, trzustka, gonady, z wykluczeniem cukrzycy lub niedoczynności tarczycy), • zmiany skórne (nadmierna pigmentacja, nadmierne owłosienie, sinica obwodowa, zaburzenie budowy paznokci) • obrzęk tarczy nerwu wzrokowego • nadpłytkowość, czerwienica Inne objawy: utrata masy ciała, nadmierne pocenie się, nadciśnienie płucne, choroby płuc, skazy naczyniowe, biegunka, niedobór witaminy B12.

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 plazmocytów za pomocą schematów chemioterapii i immunoterapii opartych na terapiach stosowanych w szpiczaku plazmocytowym. Należy podkreślić, że wczesne rozpoczęcie leczenia jest kluczowe dla opóźnienia powstania uszkodzeń narządowych i poprawy czasu przeżycia chorych.

W związku z wysokim ryzykiem powikłań chemioterapia amyloidozy AL powinna być prowadzona zgodnie z kwalifikacją chorego do odpowiedniej grupy ryzyka (omówione poniżej), a także, w miarę możliwości, w ośrodku referencyjnym. Skuteczność leczenia należy monitorować według opracowanych kryteriów odpowiedzi hematologicznej i odpowiedzi narządowych – kardiologicznej oraz nefrologicznej (tab. 18.5.).

GRUPA NISKIEGO RYZYKA

Stanowi ją jedynie około 15% chorych na amyloidozę AL, u których ze względu na młodszy wiek, dobry stan ogólny i niskie zaawansowanie choroby, procedura auto-HSCT jest uważana za bezpieczne i skuteczne postępowanie z wyboru. Z uwagi na fakt, że w dawniejszych badaniach klinicznych procedura auto-HSCT u chorych na amyloidozę AL była obarczona bardzo wysokim ryzykiem ciężkich powikłań (nawet do 40% zgonów zależnych od leczenia (*treatment-related mortality* – TRM)), opracowano szereg ścisłych przeciwwskazań dyskwalifikujących z tej procedury. Takie postępowanie znacznie ograniczyło liczbę potencjalnych kandydatów do auto-HSCT, ale umożliwiło redukcję TRM do poniżej 5%. Z tego względu do grupy niskiego ryzyka zalicza się obecnie chorych w młodszym wieku (zwykle poniżej 65. roku życia), którzy spełniają wszystkie wymienione w tabeli 18.6. kryteria kwalifikacji do auto-HSCT.

W ramach procedury auto-HSCT stosuje się standardowe kondycjonowanie MEL200, podobnie jak w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego. Zabieg można wykonać bez wstępnej chemioterapii redukującej masę nowotworu z wyjątkiem chorych z wyjściowym odsetkiem klonalnych plazmocytoów szpiku kostnego powyżej 10% przed auto-HSCT, 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 auto-HSCT należy rozważyć leczenie konsolidujące z zastosowaniem bortezomibu (m.in. BDex, bortezomib, deksametazon) rozpoczynane po 100 dniach od auto-HSCT. Zastosowanie auto-HSCT pozwala na osiągnięcie odpowiedzi hematologicznej u 71% pacjentów, przy czym odpowiedzi CR stanowią 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 auto-HSCT, ale z uwagi na akceptowalne ryzyko powikłań powinno się u nich prowadzić chemioterapię za pomocą standardowych schema-

tów w pełnych dawkach (tabela 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 CyBorD 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 auto-HSCT w przypadku uzyskania wstępnej odpowiedzi hematologicznej i narządowej, nie zaleca się przekroczenia kumulatywnej dawki melfalanu wynoszącej 150 mg z uwagi na potencjalne trudności z mobilizacją komórek macierzystych. W związku z powyższym sugerowanym protokołem leczenia w tej grupie chorych jest schemat CyBorD 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 IIb) 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 samego schematu chemioterapii, natomiast w pozostałych

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

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

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

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

Kryteria kwalifikujące do auto-HSCT w amyloidozie AL

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

sytuacjach (oporność, krótka remisja) należy zastosować inny zestaw leków. Procedura auto-HSCT 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 innych grup. Pomimo, że stosunkowo rzadko obserwuje się CR, IMiDs umożliwiają uzyskanie długotrwałych remisji u znacznej części chorych. U niektórych pacjentów z zajęciem nerek, szczególnie w starszym wieku, lenalidomid może jednak prowadzić do pogorszenia ich funkcji i wzrostu białkomoczu. Pomalidomid charakteryzuje się szybkim działaniem i stanowi kolejną opcję terapeutyczną w przypadku oporności na leki alkilujące, inhibitory proteasomu oraz lenalidomid. W dalszych liniach leczenia zastosowanie znajdują również inhibitory proteasomu drugiej generacji, m.in. karfilzomib oraz iksazomib. W przypadku leczenia karfilzomibem należy zachować szczególną ostrożność u chorych z zajęciem serca, a w przypadku dostępności innych opcji terapeutycznych rozważyć alternatywne schematy chemioterapii. Iksazomib natomiast jest bardzo dobrze tolerowany i skuteczny, szczególnie u pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na bortezomib. Ponadto, skutecznym lekiem w nawrotowej amyloidozie AL jest również bendamustyna, która w badaniach

prospektywnych oraz analizach retrospektywnych pozwala na uzyskanie odpowiedzi hematologicznej u około 40–50% pacjentów.

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

TERAPIE DZIAŁAJĄCE BEZPOŚREDNIO NA PROCES AMYLOIDOGENEZY I ZŁOGI 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 przekonujących badaniach retrospektywnych. Doksycyklinę stosuje się w dawce 2 × 100 mg/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 rozwa-

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/m ²	s.c.	1, 4, 8, 11	Cykle 21-dniowe # 250 mg/m ² w przypadku eGFR < 30 ml/min
Cyclofosfamid#	350–500 mg/m ²	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/m ²	s.c.	1, 8, 15, 22	Cykle 35-dniowe # 250 mg/m ² w przypadku eGFR < 30 ml/min
Cyclofosfamid#	350–500 mg/m ²	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/m ²	s.c.	1, 8, 15, 22	Cykle 35-dniowe # 250 mg/m ² 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/m ²	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/m ²	s.c.	1, 4, 8, 11 (cykle 1–2) 1, 8, 15, 22 (cykle 3–8)	Cykle 1–2 - 28-dniowe Cykle 3–8 - 35-dniowe
Melfalan	0,22 mg/ kg m.c.	p.o.	1–4	
Deksametazon	40 mg	i.v. lub p.o.	1–4	

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

żane po uzyskaniu, co najmniej VGPR. Przeszczepienie serca 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 auto-HSCT stwier-

dzono 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 angioten-

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

PATOGENEZA ZESPOŁU POEMS

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

EPIDEMIOLOGIA ZESPOŁU POEMS

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

spół 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 jest 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 auto-H-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

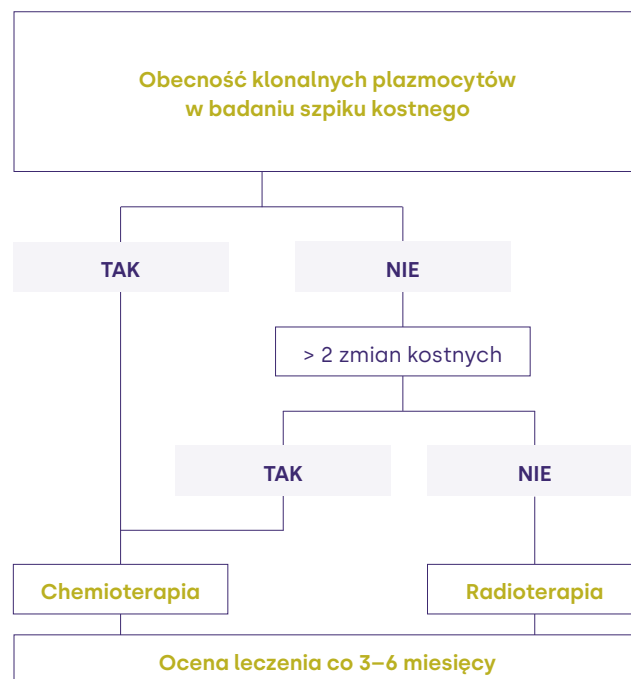


Tabela 18.8. Objawy kliniczne i nieprawidłowości badań biochemicznych najczęściej stwierdzane w grupie chorych na POEMS na podstawie badań retrospektywnych

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 układowej z zajęciem 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 limfoplazmocytozy (*lymphoplasmacytic lymphoma* – LPL) zajmującego szpik kostny (*bone marrow* – BM) z gammapatią monoklonalną klasy IgM niezależnie od stężenia białka monoklonalnego.

Chłoniak limfoplazmocytozy 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 płaszczu (*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 1 g, dlatego też nie zaleca się rutynowo elektroforezy moczu u większości pacjentów z WM. Oznaczanie stężenia łańcuchów lekkich w surowicy, które jest szeroko rozpowszechnione u chorych na PCM, nie jest rekomendowane w rutynowej diagnostyce WM. Leleu i wsp. wykazali wpływ stężenia łańcuchów lekkich w surowicy chorych na WM na czas wystąpienia progresji choroby i czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, ale ich prognostyczna rola wymaga dalszych badań.

OBJAWY KLINICZNE

Objawy kliniczne WM można podzielić na te, które wynikają z nacieczenia szpiku kostnego przez komórki chłoniaka oraz objawy związane z obecnością białka monoklonalnego klasy IgM (tab. 19.1.). 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-gardłowej, zaburzeń widzenia, bólów i zawrotów głowy, ataksji, encefalopatii i zaburzeń świadomości. U takich chorych należy ponadto wykonać badanie dna oka (poszerzenie żył siatkówki, krwawienia, wysięki) oraz oznaczyć lepkość surowicy (*serum viscosity* – SV). Chociaż nie wykazano bezpośredniej i prostej korelacji pomiędzy SV a objawami klinicznymi, to zaobserwowano, że u chorych z SV poniżej 4 mPa · s (norma ≤ 1,5 mPa · s) zwykle nie występują objawy HVs.

U części chorych na WM obecność białka monoklonalnego IgM może manifestować się jako neuropatia (dotyczy ok. 20–25% chorych), krioglobulinemia, wysypka skórna (zespół Schnitzlera), choroba zimnych aglutynin czy amyloidoza.

W bardzo rzadkich przypadkach WM obserwuje się nacieki komórek chłoniakowych w płucach (rozlane lub guzkowe nacieki, płyn w jamie opłucnowej, kaszel, duszność, bóle w klatce piersiowej), jelitach (zespół złego wchłaniania, biegunki, krwawienia), czy w ośrodkowym układzie nerwowym pod postacią zespołu Bing-Neel. Zespół ten charakteryzuje się bólami i zawrotami głowy, splątaniem, ataksją i podwójnym widzeniem, aż do wystąpienia śpiączki włącznie. Jest on zwykle spowodowany długo trwającym zespołem nadlepkości, w przebiegu którego dochodzi do wzrostu przepuszczalności ściany naczyń, co ułatwia powstawanie okołonaczyniowych nacieków z komórek limfoplazmocytowych.

KLASYFIKACJA MAKROGLOBULINEMII WALDENSTRÖMA I CHOROÓB ZWIĄZANYCH Z OBECNOŚCIĄ MONOKLONALNEGO BIAŁKA IGM

Biorąc pod uwagę obecność określonych objawów klinicznych lub też ich brak, chorych na WM można podzielić na objawowych, bezobjawowych (asymptomatycznych), pacjentów z tak zwanymi chorobami związanymi z obecnością białka IgM (*IgM-related disorders*) oraz na tych z IgM MGUS (**tab. 19.2.**). Gammapatie IgM o nieustalonym znaczeniu rozpoznaje się u bezobjawowych chorych, u których stwierdza się białko IgM poniżej 3 g/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 agglutinin 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*) – gammapatia IgM o nieustalonym znaczeniu.

MIĘDZYNARODOWY INDEKS PROGNOSTYCZNY DLA MAKROGLOBULINEMII WALDENSTRÖMA

Uznany wskaźnikiem prognostycznym dla WM jest Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (*International Prognostic Staging System for Waldenström's Macroglobulinemia* – IPSSWM), który obejmuje 5 niekorzystnych czynników ryzyka, takich jak wiek powyżej 65, stężenie hemoglobiny mniejsze lub równe 11,5 g/dl, liczba płytek mniejsza lub równa 100 G/l, stężenie $\beta 2$ -mikroglobuliny w surowicy powyżej 3 mg/l oraz stężenie białka monoklonalnego IgM powyżej 7 g/dl. W zależności od liczby ww. 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 auto-HSCT, czy w obrazie klinicznym dominują objawy cytopenii, czy też objawy związane z obecnością białka IgM. U chorych, u których planowane jest w przyszłości auto-HSCT, nie zaleca się stosowania analogów zasad purynowych czy chlorambucylu *à la longue* ze względu na potencjalne trudności w kolekcjonowaniu komórek macierzystych. Z kolei u chorych niebędących kandydatami do auto-HSCT 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, wintkystyna, 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). Przy medianie obserwacji wynoszącej 45 miesięcy dla chorych na LPL/WM mediana PFS w grupie RB wyno-

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 trwająca bez uchwytnej przyczyny dłużej niż 2 tygodnie i/lub poty nocne i/lub chudnięcie, tj. utrata co najmniej 10% wagi ciała w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy i/lub osłabienie (<i>fatigue</i>); • objawy zespołu nadlepkkości; • objawowe lub znaczne powiększenie węzłów chłonnych (najdłuższy wymiar ≥ 5 cm); • objawowa hepatomegalia 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 auto-HSCT	RCD, BR, R-BorD R-Bor	
Chorzy z cytopeniami związanymi z WM lub organomegalia	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

auto-HSCT – autologiczne przeszczepienie krwiotw. rczych kom.rek 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

siła 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., kriglobulinemią, 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 auto-HSCT, 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 auto-HSCT. Powtórzenie terapii jest uzasadnione, jeśli wcześniejsza odpowiedź trwała co najmniej 12 miesięcy, natomiast jeżeli była krótsza, zaleca się zastosowanie chemioterapii zawierającej inne grupy leków. Należy unikać stosowania leków uszkadzających hematopoetyczne komórki macierzyste (*hematopoietic stem cells* – HSC), szczególnie u chorych, u których nie przeprowadzono wcześniejszej mobilizacji HSC. Wskazania do rozpoczęcia leczenia w nawrocie choroby są takie same jak te stosowane przy włączaniu leczenia pierwszej linii. Schematy, które zaleca się w kolejnych liniach leczenia są takie, jak dla pierwszej linii leczenia, a więc RCD, RB, R-Bor, R-BorD, a także FCR oraz monoterapię ibrutynibem, którego stosowanie w Polsce nie jest refundowane. Ponadto u chorych opornych na rytuksymab można rozważyć stosowanie ofatumumabu. Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych jest opcją terapeutyczną u chorych z chemiowrażliwym nawrotem. Uważa się, że chorzy, którzy otrzymali więcej niż 3 linie leczenia lub pacjenci z chemiooporną WM przed procedurą transplantacji nie odnoszą korzyści z auto-HSCT. Obecnie brakuje prospektywnych badań, które dokładnie definiowałyby grupę chorych mogących odnieść największe korzyści z zastosowania wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganą auto-HSCT oraz miejsce takiej terapii w leczeniu chorych na WM, ale większość autorów rekomenduje wykonanie auto-HSCT w pierwszym nawrocie choroby. Należy jednak podkreślić, że według rekomendacji IWWM-7 auto-HSCT 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 obciążoną wysokim ryzykiem śmiertelności oko-

łoprzeszczepowej i powinno być rozważane jedynie w kontekście badań klinicznych. Procedura ze zredukowanym kondycjonowaniem (*reduced-intensity conditioning* allo-HSCT – RIC-allo-HSCT), podobnie jak auto-HSCT, może być brana pod uwagę u młodych 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.

