

Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego na rok 2012

Recommendations of Polish Myeloma Group concerning diagnosis and therapy of multiple myeloma for 2012

Anna Dmoszyńska¹, Adam Walter-Croneck¹, Joanna Mańko¹, Lidia Usnarska-Zubkiewicz², Beata Stella-Hołowiecka³, Jan Walewski⁴, Grzegorz Charliński⁵, Wiesław Wiktor Jędrzejczak⁵, Elżbieta Wiater⁵, Ewa Lech-Marańda⁶, Dominik Dytfeld⁷, Mieczysław Komarnicki⁷, Krzysztof Giannopoulos⁸, Krzysztof Jamrozik⁹, Tadeusz Robak⁹, Artur Jurczyszyn¹⁰, Aleksander Skotnicki¹⁰

STRESZCZENIE

Nowe leki wprowadzane do leczenia szpiczaka w ostatnich latach pozwalają uzyskać odpowiedź terapeutyczną u przeważającej większości chorych na szpiczaka plazmocytoowego. Schematy oparte na talidomidzie i bortezomibie stosowane są obecnie w leczeniu nowo zdiagnozowanych chorych niezależnie od tego, czy chorzy są kandydatami do chemioterapii dużymi dawkami melfalanu i przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, czy nie. W leczeniu chorych opornych na terapię indukującą stosuje się schematy oparte na lenalidomidzie. Ważną częścią leczenia chorych na szpiczaka jest leczenie wspomagające i podtrzymujące. W artykule tym przedstawiono również zalecenia dotyczące rozpoznania i leczenia innych dyskracji plazmocytoowych.

Słowa kluczowe: szpiczak plazmocytoowy, rozpoznanie, nowe leki, rozważania lecznicze

ABSTRACT

New drugs introduced in recent years to the therapy of multiple myeloma (MM) patients allow to obtain therapeutic responses in the majority of patients. Therapeutic regimens based on thalidomide and on bortezomib are recommended to the therapy as well of patients being candidates to high dose therapy and autologous stem cell transplantation as unfit to such procedure. In relapsed/refractory patients regimens based on lenalidomide are recommended. An integral part of MM therapy is maintenance therapy and supportive care. In this article we described also therapeutic recommendation for other plasmocytic dyscrasia.

Key words: multiple myeloma, diagnosis, new drugs, therapeutic considerations

© by Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów i Instytut Hematologii i Transfuzjologii

Otrzymano: 13.02.2012
Zaakceptowano: 21.03.2012

¹ Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku UM, Lublin

² Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Akademia Medyczna, Wrocław

³ Klinika Hematologii ŚAM, Katowice

⁴ Centrum Onkologii, Warszawa

⁵ Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych WUM, Warszawa

⁶ Instytut Hematoonkologii i Transplantacji, Warszawa

⁷ Klinika Hematologii UM, Poznań

⁸ Samodzielna Pracownia Hematoonkologii Doświadczalnej UM, Lublin

⁹ Klinika Hematologii UM, Łódź

¹⁰ Klinika Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego, Kraków

Adres do korespondencji
Prof. Anna Dmoszyńska
Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku UM w Lublinie
Ul. Staszica 11
20-081 Lublin
tel. +48815345468
anndmosz@wp.pl

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesu

I Epidemiologia i klasyfikacja

Szpiczak plazmocytoowy jest nowotworem wywodzącym się z komórek B w końcowym etapie różnicowania po dokonaniu rekombinacji łańcucha ciężkiego immunoglobuliny i przełączeniu klas immunoglobulin (zmiana izotypu), które w przypadkach typowych wydzielają białko monoklonalne. Nowotwory z komórki plazmatycznej obejmują trzy większe grupy chorób: szpiczak plazmocytoowy, izolowany guz plazmatyczno-komórkowy i zespoły związane z odkładaniem się immunoglobulin w tkankach. Podział nowotworów wywodzących się z komórki plazmatycznej wg WHO 2008 przedstawia tabela I.

W 2009 r. szpiczak plazmocytoowy (*plasma cell myeloma*) był w Polsce trzecią pod względem liczby nowych zarejestrowanych przypadków chorobą

nowotworową układu limfoidalnego u dorosłych (Tab. II). Zachorowalność (współczynnik standaryzowany) wynosi 1–8:100 000 mieszkańców i jest większa w krajach zachodniej półkuli. W Europie, wg danych projektu *Surveillance of Rare Cancers in Europe* z 2011 r., wynosi 5,86:100 000.

W Polsce zarejestrowano 1132 nowych zachorowań w 2009 r., jednak dane te są najprawdopodobniej zaniżone z powodu niedorejestrowania, na co wskazuje niski wskaźnik zachorowania/zgony (Z/Z 1,0).

Szpiczak występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet (1,4:1) oraz dwukrotnie częściej u osób rasy czarnej niż kaukaskiej. Nie występuje u dzieci i niezwykle rzadko poniżej 30. r. ż. Większość przypadków (90%) występuje powyżej 50. r. ż., a mediana

Tabela I. Klasyfikacja WHO nowotworów wywodzących się z komórki plazmatycznej

Table I. WHO classification of plasma-cell neoplasms

gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu (MGUS)	szpiczak plazmatyczno-komórkowy	guz plazmatyczno-komórkowy	choroby z odkładania immunoglobulin	szpiczak z osteosklerozą (zespół POEMS)
	szpiczak bezobjawowy (tłący)	izolowany szpiczak kości	amyloidozą pierwotną	
	szpiczak niewydzielający	pozakostny (pozaszpikowy) guz plazmatyczno-komórkowy ¹	choroby łańcuchów lekkich i łańcuchów ciężkich	
	białaczka plazmatyczno-komórkowa			

wieku w czasie rozpoznania wynosi ok. 70 lat. Rozkład współczynników standaryzowanych zachorowań i zgonów w zależności od wieku i płci w 2009 r. w Polsce przedstawiają ryciny 1 i 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 gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*; MGUS), którą wykrywa się u 3% osób w wieku >50 l. i u 5% osób w wieku >70 l., częściej u mężczyzn (1,5:1). Ryzyko ewolucji MGUS w kierunku szpiczaka, amyloidozy lub makroglobulinemii Waldenströma wynosi ok. 1% na rok i utrzymuje się przez całe życie.

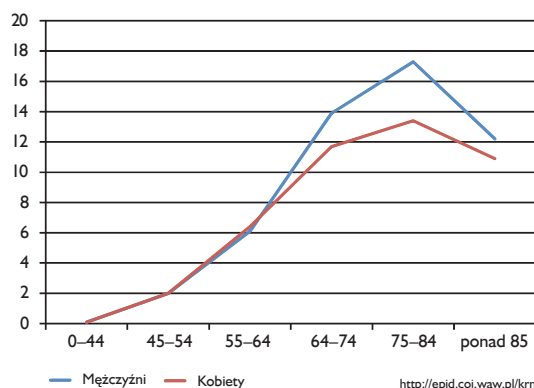
Odmiana bezobjawowa szpiczaka (*smoldering myeloma*) występuje u ok. 8% chorych, u których zawartość komórek plazmatycznych w szpiku wynosi zwykle 10–20%, a mediana stężenia białka M w surowicy – 3 g/dl. W ponad 90% przypadków występuje hipogammaglobulinemia, a u ok. 70% chorych stwierdza się monoklonalne łańcuchy lekkie w moczu. Ryzyko progresji do postaci objawowej szpiczaka wynosi 10% rocznie w ciągu pierwszych 5 lat od rozpoznania, następnie zmniejsza się.

Tabela II. Nowotwory układu limfoidalnego – struktura zachorowań. Krajowy Rejestr Nowotworów, Polska 2009

Table II. Neoplasms of lymphoid origin – morbidity rates. National Cancer Registry, Poland 2009

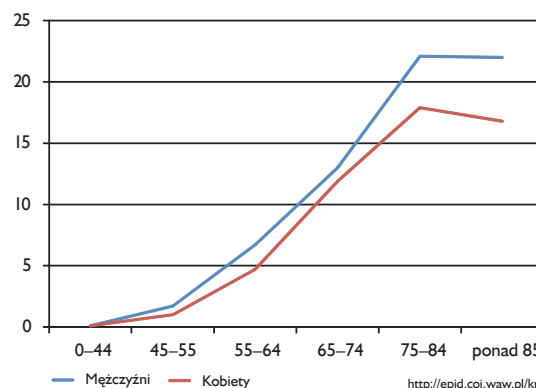
Rozpoznanie wg ICD-10	%
Przewlekła białaczka limfocytowa / chłoniak z małych limfocytów B	26%
Chłoniak rozlany z dużych komórek B	23%
Szpiczak plazmocytowy	18%
Chłoniak Hodgkina	12%
Chłoniak grudkowy	5%
Chłoniak z obwodowych komórek T	3%
Inne i nieokreślone	11%
	n = 6 210

U ok. 3% chorych immunofiksacja nie wykazuje białka M, jednak u większości z nich stwierdza się podwyższone stężenie wolnych łańcuchów lekkich (sFLC; *serum free light chains*) lub nieprawidłową proporcję ich stężeń. W przypadkach szpiczaka niewydzielającego rzadziej występuje niewydolność nerek, hiperkalcemia i hipogammaglobulinemia.



Ryc. 1. Standaryzowane współczynniki zachorowań na szpiczaka plazmocytozowego w grupach wiekowych wg płci (Krajowy Rejestr Nowotworów, Polska 2009)

Fig. 1. Standardized morbidity rates for multiple myeloma according to age and sex (National Cancer Registry, Poland 2009)



Ryc. 2. Współczynniki standaryzowane zgonów z powodu szpiczaka plazmocytozowego w grupach wiekowych wg płci (Krajowy Rejestr Nowotworów, Polska 2009)

Fig. 2. Standardized mortality rates for multiple myeloma according to age and sex (National Cancer Registry, Poland 2009)

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.

Pierwotna amyloidoza występuje najczęściej w przypadkach MGUS, ale rozwija się 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 (**p**olineuropatia, **o**rganomegalia, **e**ndokrynopatia, **m**onoklonalne białko, **s**kórne zmiany) stanowi 1–2% przypadków rozrostów plazmocytów.

Najnowsze badania populacyjne chorych na szpiczaka, oparte na danych rejestrów europejskich i USA, wskazują na poprawę w drugiej połowie lat 90. względnego przeżycia 5-letniego z niespełna 30% do blisko 60%.

Literatura

Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood* 2008; 111: 2521–2526.

<http://www.rarecare.eu/rarecancers/rarecancers.asp>, dostęp 30.12.2011

Krajowy Rejestr Nowotworów, Polska 2009, <http://epid.coi.waw.pl/krn>, dostęp 30.12.2011

Kristinsson SY, Landgren O, Dickman PW i wsp. Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1993–1999.

McKenna RW, Kyle RA, Kuehl WM i wsp. Plasma cell neoplasms. w: Swerdlow SH i wsp. (Ed): WHO classification of

tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC: Lyon 2008, s. 200–213.

Tureson I, Velez R, Kristinsson SY, Landgren O. Patterns of improved survival in patients with multiple myeloma in the twenty-first century: a population-based study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 830–834.

II Rozpoznanie szpiczaka plazmocytozowego

Badania przesiewowe

Pierwsze objawy szpiczaka są nieswoiste i są to najczęściej: bóle w okolicy krzyżowej lub w innych częściach układu kostnego, osłabienie związane z niedokrwistością, ogólne poczucie pogorszenia stanu ogólnego. Stosunkowo często podejrzenie szpiczaka jest wysuwane w związku z przyspieszeniem OB wykrytym przy okazji badania wykonanego z innych przyczyn. Rzadziej są to zaburzenia świadomości związane z zespołem nadlepkoci lub hiperkalcemią, obrzęki związane z rozwijającą się niewydolnością nerek. Niekiedy pierwszym objawem jest złamanie kręgu lub kości długiej.

W zaawansowanym szpiczaku objawy kliniczne dotyczą najczęściej:

1. złamań patologicznych i ciężkiej osteoporozy (80%),
2. zespołu nadlepkoci (76%),
3. niedokrwistości (72%),
4. niewydolności nerek (19%),
5. hiperkalcemii (13%).

W wielu przypadkach podejrzenie szpiczaka nasuwają także nawracające infekcje. Podczas diagnostyki należy wykonać badania wymienione w tabeli III. W przypadku niewykrycia białka monoklonalnego zaleca się wykonanie badań czulszych od klasycznej elektroforezy, czyli immunofiksacji, zarówno surowicy, jak i moczu oraz pomiar sFLC.

Tabela III. Badania zalecane podczas diagnostyki szpiczaka plazmocytozowego

Table III. Tests recommended for diagnosis of plasma cell myeloma

Badania przesiewowe	Badania potwierdzające rozpoznanie
<ul style="list-style-type: none"> • Morfologia krwi • OB • kreatynina, wapń, albumina 	
<ul style="list-style-type: none"> • Elektroforeza białek surowicy i zagęszczonego moczu 	<ul style="list-style-type: none"> • Immunofiksacja • Ilościowa ocena białka monoklonalnego w surowicy i/lub moczu • Stężenie immunoglobulin • Stężenie wolnych łańcuchów lekkich w surowicy (zalecane zwłaszcza u chorych z chorobą łańcucha lekkiego i szpiczaka skąpowydzielającego)
<ul style="list-style-type: none"> • RTG obszarów, których dotyczą dolegliwości 	<ul style="list-style-type: none"> • RTG kości • NMR/KT w sytuacjach wątpliwych • NMR całego ciała (opcjonalnie) • PET (opcjonalnie)
	<ul style="list-style-type: none"> • Biopsja aspiracyjna szpiku • Trepanobiopsja z oceną odsetka CD138 oraz klonalności plazmocytów • Immunofenotyp szpiku potwierdzający klonalność plazmocytów i nieprawidłowy fenotyp (opcjonalnie)

Tabela IV. Kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytowym (ROTI/CRAB)

Table IV. Organ impairment criteria for plasma cell myeloma (ROTI/CRAB)

Hiperkalcemia (Calcium)	Skorygowane stężenie wapnia w surowicy >0,25 mmol/l powyżej górnej granicy wartości referencyjnej lub >2,75 mmol/l
Niewydolność nerek (Renal insufficiency)	Stężenie kreatyniny w surowicy >173 μmol/l (2 mg/dl)
Niedokrwistość (Anemia)	Stężenie hemoglobiny 2 g/dl poniżej dolnej wartości referencyjnej lub <10 g/dl
Zmiany kostne (Bones)	Ogniska osteolityczne, osteoporoza ze złamaniami kompresyjnymi
Inne	Nawracające infekcje bakteryjne (>2 w ciągu ostatnich 12 miesięcy), zespół nadlepkoci, amyloidoza

Rozpoznanie

Dla potwierdzenia rozpoznania szpiczaka plazmocytowego przy stwierdzeniu piku białka monoklonalnego w wyniku badania elektroforezy należy wykonać badanie immunofiksacji surowicy i/lub moczu w celu określenia typu białka M.

Zaleca się ilościową ocenę białka monoklonalnego w surowicy, wykonaną metodą densytometryczną. Ilościowa ocena białka M powinna stanowić podstawę monitorowania choroby. Zaleca się również, zwłaszcza u chorych ze szpiczakiem IgA oraz IgD, ocenę stężenia immunoglobulin.

Ilościowa ocena białka monoklonalnego w moczu powinna być wykonana na podstawie analizy moczu z 24-godzinnej zbiórki.

Pomiar stężenia sFLC oraz wyliczenie wskaźnika wolnych łańcuchów (FLCr) jest badaniem zalecanym szczególnie u chorych z chorobą łańcucha lekkiego oraz ze szpiczakiem niewydzielającym lub skąpo wydzielającym, gdzie może służyć do monitorowania choroby.

Rozpoznanie szpiczaka powinno być potwierdzone oceną klonalności plazmocytozów oraz stopnia nacieczenia szpiku. Zaleca się ilościowe oznaczenie

łańcuchów lekkich w surowicy krwi i stosowanie wskaźnika κ/λ do monitorowania leczenia szpiczaka plazmocytowego, MGUS oraz amyloidozy. Klonalność białka można także określić metodą z zastosowaniem testów Heavylite (HLC; *immunoglobulin heavy chain/light chains analysis*), dzięki której można jednocześnie określić klonalność łańcuchów lekkich, jak i łańcuchów ciężkich. Testy te dają możliwość pomiaru stężenia kompletnych cząsteczek immunoglobulin w trzech klasach (IgG, IgA, IgM) z jednoczesną identyfikacją par łańcuchów lekkich i ciężkich, umożliwiając ocenę proporcji par łańcuchów np. IgGκ/IgGλ, która wskaże, czy immunoglobuliny są pochodzenia monoklonalnego, czy poliklonalnego.

Zaleca się obok oceny cytologicznej szpiku także wykonanie trepanobiopsji (co najmniej 20 mm) z immunohistochemiczną oceną odsetka komórek wykazujących ekspresję CD138. Klonalność można potwierdzić cytometrią przepływową, co dodatkowo umożliwi określenie nieprawidłowego fenotypu komórki szpiczakowej.

Uszkodzenie narządowe związane ze szpiczakiem plazmocytowym (*Related Organ or Tissue Impairment*; ROTI/CRAB) stanowiące podstawę rozpoznania szpiczaka objawowego stwierdza się w przypadku obecności co najmniej jednego z wymienionych objawów (Tab. IV), który jest skutkiem klonalnego rozrostu plazmocytozów i tym samym nie może być tłumaczony innym zaburzeniem lub chorobą towarzyszącą.

Badania obrazowe powinny obejmować klasyczną ocenę radiologiczną kręgosłupa szyjnego, piersiowego, lędźwiowego, kości udowych, ramiennych, czaszki oraz miednicy, a także zdjęcie przeglądowe klatki piersiowej (PA i boczne) oraz miejsc, w których chory zgłasza dolegliwości.

Tomografia komputerowa (TK) lub rezonans magnetyczny (NMR) powinny być wykonane w sytuacji dwuznacznych wyników klasycznych rentgenogramów, zwłaszcza gdy dotyczy to miejsc trudnych do

Tabela V. Kryteria rozpoznania MGUS, szpiczaka bezobjawowego, objawowego oraz odosobnionego

Table V. Diagnostic criteria for MGUS, smoldering myeloma, symptomatic myeloma and solitary myeloma

MGUS	Szpiczak bezobjawowy	Szpiczak objawowy	Szpiczak odosobniony
Białko monoklonalne <30 g/l	Białko monoklonalne ≥30 g/l	Obecne białko monoklonalne w surowicy i/lub moczu ††	Odosobniony naciek tkanek miękkich lub kości klonalnymi plazmocytozami
ORAZ	LUB	ORAZ	ORAZ
Odsetek klonalnych plazmocytozów w szpiku <10% lub niewielkie nacieczenie w trepanobiopsji †	Odsetek klonalnych plazmocytozów w szpiku ≥10%	Obecne klonalne plazmocyty w szpiku lub biopsji tkanowej	Brak nacieku szpiku Prawidłowe badania obrazowe (poza miejscem pierwotnego nacieku) †††
Brak CRAB	Brak CRAB	CRAB	Brak CRAB

MGUS (*Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*) – gammopatia o monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu

CRAB akronim od pierwszych angielskich liter objawów wynikających z narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytowym, synonim ROTI (*Related Organ or Tissue Impairment*)

† w przypadku braku objawów CRAB oraz niewielkiego stężenia białka M (<15 g/l) ocena szpiku może być pominięta

†† u około 5% chorych nie można stwierdzić białka monoklonalnego i u tych chorych przy obecności pozostałych kryteriów rozpoznaje się szpiczaka niewydzielającego

††† RTG kości oraz MRI kręgosłupa oraz miednicy

obrazowania klasycznymi metodami, czyli mostka, łopatek i żeber.

W sytuacjach podejrzenia ucisku rdzenia badaniem obrazowym z wyboru jest NMR wykonany w trybie pilnym. W przypadku braku możliwości wykonania pilnego NMR lub przeciwwskazań do jego przeprowadzenia alternatywą jest badanie TK. NMR lub TK są także zalecane w przypadku podejrzenia szpiczaka odosobnionego, celem oceny zaawansowania zmian.

Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) charakteryzuje się wysoką czułością w ocenie nacieczenia kości, jednak nie jest zalecane jako badanie rutynowe. Badanie NMR całego ciała (*whole body*) wykazujące wysoką czułość zarówno w chwili rozpoznania, jak i monitorowania aktywności choroby, jest badaniem opcjonalnym.

Badanie scyntygraficzne kości nie jest metodą zalecaną w diagnostyce szpiczaka plazmocytozowego.

Rozpoznanie szpiczaka objawowego, tłącego (bezobjawowego) oraz MGUS powinno opierać się na kryteriach Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka Mnogięgo (*International Myeloma Working Group, IMWG*) (Tab. V).

Chorzy, u których obserwuje się jedynie FLC w surowicy (idiopatyczna proteinuria) lub nieprawidłowy sFLCr, nie powinni być kwalifikowani do grupy MGUS i powinni być zbadani pod kątem współistnienia amyloidozy.

Szpiczaka odosobnionego rozpoznaje się na podstawie braku obecności innych (poza miejscem pierwotnym) ognisk szpiczaka.

Białaczkę plazmatycznokomórkową zarówno w postaci pierwotnej, jak i wtórnej, rozpoznaje się w przypadku stwierdzenia co najmniej 20% krążących plazmocytozów we krwi obwodowej lub ich bezwzględnej liczby co najmniej $2 \times 10^9/l$.

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.

Bird JM, Owen RG, D'Sa S i wsp. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *Br J Haematol* 2011; 154: 32–75.

Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Harvey TC, Drayson MT. Serum test for assessment of patients with Bence Jones myeloma. *Lancet* 2003; 361: 489–91.

Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003; 121: 749–57.

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

Dimopoulos MA, Kiamouris C, Mouloupoulos LA. Solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999; 13: 1249–57.

Drayson M, Tang LX, Drew R, i wsp. Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. *Blood*. 2001; 97: 2900–2.

D'Sa S, Abildgaard N, Tighe J i wsp. Guidelines for the use of imaging in the management of myeloma. *Br J Haematol* 2007; 137: 49–63.

Durie BG. The role of anatomic and functional staging in myeloma: description of Durie/Salmon plus staging system. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1539–43.

Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE i wsp. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 21–33.

Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23: 3–9.

Kyle RA, Maldonado JE, Bayrd ED. Plasma cell leukemia. Report on 17 cases. *Arch Intern Med* 1974; 133: 813–8.

Ng AP, Wei A, Bhurani D i wsp. The sensitivity of CD138 immunostaining of bone marrow trephine specimens for quantifying marrow involvement in MGUS and myeloma, including samples with a low percentage of plasma cells. *Haematologica* 2006; 91: 972–5.

Pratt G. The evolving use of serum free light chain assays in haematology. *Br J Haematol* 2008; 141: 413–22.

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.

Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol* 2006; 132: 410–51.

III Czynniki prognostyczne w szpiczaku plazmocytozowym

Określenie czynników prognostycznych jest nieodzowną częścią racjonalnego postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u chorych na szpiczaka plazmocytozowego. Markery prognostyczne służą do identyfikacji pacjentów, u których występuje ryzyko niekorzystnego przebiegu choroby i skróconego całkowitego czasu przeżycia. Pozwala to na ocenę nie tylko przypuszczalnego przebiegu choroby, ale i na wybranie odpowiedniej strategii postępowania leczniczego, dzięki której chory może odnieść największe korzyści terapeutyczne.

W ocenie rokowania w szpiczaku plazmocytozowym wykorzystuje się wiele klinicznych i laboratoryjnych wskaźników o różnej wartości prognostycznej – najważniejsze z nich przedstawiono w tabeli VI.

Zespół badaczy **Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka** (IMWG; *International Myeloma Working Group*) zaleca stosowanie w codziennej prak-

Tabela VI. Niekorzystne czynniki rokownicze w szpiczaku plazmocytowym

Table VI. Adverse prognostic factors in plasma cell myeloma

Ogólne
<ul style="list-style-type: none"> Wiek > 65 lat III stadium kliniczne wg Duriego-Salmona lub ISS Zły stan ogólny przed leczeniem Niewydolność nerek Klasa IgA łańcucha ciężkiego Łańcuch lekki lambda
Histologiczne
<ul style="list-style-type: none"> Plazmoblastyczny i niedojrzały typ rozrostu Zajęcie szpiku kostnego w postaci litego naciek
Biochemiczne
<ul style="list-style-type: none"> Duże stężenie β_2-mikroglobuliny w surowicy (>3 mg/l, po uwzględnieniu niewydolności nerek) Duże stężenie wolnych łańcuchów lekkich (sFLC) Podwyższone stężenie LDH w surowicy >190 j/l Podwyższone stężenie IL6 w surowicy Podwyższone stężenie CRP w surowicy >6 mg/l Duże stężenie rozpuszczalnej postaci CD56 (NCAM) w surowicy
Immunologiczne
<ul style="list-style-type: none"> Mała ekspresja receptorów CD49e (VLA-5) i CD11a (LFA-1) na powierzchni komórek szpiczakowych Duża ekspresja antygenów CD40 i CD28 na powierzchni komórek szpiczakowych Obniżenie liczby limfocytów CD4⁺ Zwiększenie liczby subpopulacji CD8⁺ Krążące plazmocyty

tyce klinicznej jako kryterium prognostycznego **kłasyfikacji zaawansowania szpiczaka plazmocyto-owego wg Duriego i Salmona** z roku 1975 (Tab. VII). Klasyfikacja ta ocenia masę nowotworu w oparciu o badanie stężenia hemoglobiny, wapnia, białka monoklonalnego w surowicy i zmian osteolitycznych w kościach.

IMWG zaleca również stosowanie **międzynarodowej klasyfikacji prognostycznej (ISS; International Staging System)** wprowadzonej w roku 2003. Klasyfikacja uwzględnia stężenie β_2 -mikroglobuliny (β_2 -M) i albuminy w surowicy (Tab. VIII).

W ostatnich latach największe znaczenie rokownicze w szpiczaku plazmocytowym przypisuje się **oce-**

Tabela VIII. Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocyto-owego (ISS)

Table VIII. International staging system for plasma cell myeloma (ISS)

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

Tabela VII. Klasyfikacja Duriego i Salmona

Table VII. Durie-Salmon staging system

Stadium I (mała masa nowotworu)
Wszystkie poniższe parametry: <ul style="list-style-type: none"> stężenie Hb >10 g/dl (6,205 mmol/l) stężenie białka monoklonalnego M: IgG <50 g/l IgA <30 g/l stężenie wapnia w surowicy F \leq5,5 mg/dl (2,75 mmol/l) dobowe wydalanie wapnia z moczem <150 mg (4 mmol/l) dobowe wydalanie monoklonalnych łańcuchów lekkich <4 g bez zmian kostnych lub pojedyncze ogniska osteolityczne
Stadium II (pośrednia masa nowotworu)
Parametry nie odpowiadające stadium I i III
Stadium III (duża masa nowotworu)
Obecny przynajmniej jeden z następujących parametrów <ul style="list-style-type: none"> stężenie Hb <8,5 g/dl (5,27 mmol/l) stężenie białka monoklonalnego M: IgG >70 g/l IgA >50 g/l stężenie wapnia w surowicy >5,5 mg/dl (2,75 mmol/l) dobowe wydalanie wapnia z moczem >150 mg (4 mmol/l) dobowe wydalanie monoklonalnych łańcuchów lekkich >12 g liczne zmiany osteolityczne
Wydolność nerek
A stężenie kreatyniny w surowicy <2 mg/dl (176,9 mmol/l)
B stężenie kreatyniny w surowicy >2 mg/dl (176,9 mmol/l)

nie zaburzeń cytogenetycznych. Główny podział szpiczaka ze względu na stwierdzane zmiany cytogenetyczne wyróżnia dwie jego postaci: hiperdiploidalną i niehiperdiploidalną. Postać hiperdiploidalna, cechująca się obecnością m.in. trisomii niektórych chromosomów, wiąże się z bardziej łagodnym przebiegiem. Postać niehiperdiploidalna obejmuje przypadki charakteryzujące się zwykle agresywniejszym przebiegiem choroby i obecnością translokacji *IGH*. Do najważniejszych translokacji z zaangażowaniem genu *IGH* należą: t(11;14), t(4;14) i t(14;16). Progresa szpiczaka w obu postaciach wiąże się z pojawianiem się

Tabela IX. Grupy ryzyka cytogenetycznego w szpiczaku plazmocyto-owym wg *Intergroupe Francophone du Myéloma (IFM)* i *Mayo Clinic (Rochester)*

Table IX. Cytogenetic risk groups in plasma cell myeloma acc. to Intergroupe Francophone du Myéloma (IFM) and Mayo Clinic (Rochester)

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

*GEP – badanie profilu ekspresji genów

nowych zmian genetycznych, takich jak delecje części chromosomów 13q i 17p oraz zaburzenia chromosomu 1 (delecja 1p i amplifikacja 1q). W oparciu o stwierdzone zmiany cytogenetyczne francuscy badacze przy **Intergroupe Francophone du Myélome (IFM)** oraz badacze amerykańscy z **Mayo Clinic** w Rochester podzielili chorych na szpiczaka na 3 grupy ryzyka: dużego, pośredniego i małego (Tab. IX).

Literatura

Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P i wsp. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Blood* 2007; 109: 3489–3495.

Kumar SK, Mikhael JR, Buadi FK i wsp.: Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 1095–1110.

Stella-Hołowiecka B, Dmoszyńska A. Czynniki prognostyczne i klasyfikacje zaawansowania choroby. [w:] Szpiczak Mnogi, red. Dmoszyńska A. ANmedia, Warszawa 2009, s. 39–50.

IV Ocena odpowiedzi na leczenie

Podstawą do stwierdzenia reakcji na leczenie jest ustępowanie objawów choroby związanych ze szpiczakiem (CRAB):

- hiperkalcemia (Calcium elevation) – normalizacja,
- niewydolność nerek (Renal insufficiency) – normalizacja/ poprawa,
- niedokrwistość (Anemia) – normalizacja/ poprawa,
- choroba kostna (Bone disease) – brak progresji oraz redukcja monoklonalnych plazmocyto-

w szpiku – zmniejszenie rozmiarów guza plazmocyto-
toma z towarzyszącą redukcją ilości białka M w surowicy i moczu, pod warunkiem możliwości pomiaru ilościowego białka M metodą elektroforezy lub immunofiksacji (gdy w surowicy stężenie ≥ 1 g/dl, a w moczu wydalanie ≥ 200 mg/24 h obliczane na podstawie próbki z moczu zagęszczonego). W codziennej praktyce stosuje się powszechnie następujące kryteria kliniczne remisji całkowitej:

- <5% plazmocyto-
w szpiku,
- całkowite zniknięcie guzów plazmocyto-
m w tkankach miękkich,
- normalizacja stężeń poliklonalnych immunoglobulin i łańcuchów lekkich oraz białek surowicy, jeżeli były zaburzone (hipogamaglobulinemia).

Dla ułatwienia precyzyjnej oceny skuteczności prowadzonej terapii zaleca się dokonywanie oceny odpowiedzi szpiczaka na leczenie wg ujednoliconych kryteriów przyjętych przez IMWG opisujących następujące kategorie odpowiedzi:

- remisja całkowita (CR),
- rygorystyczna remisja całkowita (sCR; *stringent CR*),

- bardzo dobra remisja częściowa (VGPR),
- remisja częściowa (PR),
- stabilizacja choroby (SD),
- progresja choroby (PD),
- nawrót choroby z CR.

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

Definicje odpowiedzi szpiczaka wg IMWG

Remisja całkowita (CR; *complete remission*)

- ujemna immunofiksacja w surowicy i moczu (2x),
- <5% plazmocyto-
w szpiku (nie wymagane powta-
rzanie biopsji szpiku),
- całkowite zniknięcie guzów plazmocyto-
m w tkankach miękkich.

Zaostrzone kryteria CR wprowadziły pojęcie **rygorystycznej remisji całkowitej (sCR; *stringent CR*)** – jak w CR oraz:

- prawidłowy FLCr,
- nieobecność klonalnych komórek w szpiku badanych immunofluorescencją lub immunohistochemicznie (klonalność: proporcja komórek κ [+]/ λ [+] >4:1 albo <1:2, ocena min. 100 plazmocyto-
w).

Bardzo dobra remisja częściowa (VGPR; *very good partial remission*)

- białko M wykrywalne w surowicy i moczu immunofiksacją, ale niewidoczne w elektroforezie lub >90% redukcji białka M w surowicy,
- białko M w moczu <100 mg/24 h.

Remisja częściowa (PR; *partial remission*)

- >50% redukcji białka M w surowicy,
- >90% redukcji białka M w moczu 24 h lub poniżej <200 mg/24 h, jeżeli przy rozpoznaniu były obecne guzy plazmocyto-
m w tk. miękkich, dodatkowo do ww. kryteriów wymaga się $\geq 50\%$ redukcji ich rozmiaru.

Stabilizacja choroby (SD; *stable disease*)

- niespełnione kryteria CR, VGPR, PR lub PD

Progresja choroby (PD; *progressive disease*) – wymagane przynajmniej jedno w porównaniu z najlepszą odpowiedzią:

- >25% wzrostu białka M w surowicy (absolutny wzrost o >0,5g/dl),
- jeżeli białko M nie obniżyło się poniżej 5 g/dl, PD definiuje wzrost o >1 g/dl,
- >25% wzrostu białka M w moczu dobowym (absolutny wzrost o >200 mg/24 h),
- gdy brak mierzalnego białka M w surowicy i moczu: >25% wzrostu różnicy stężeń pomiędzy

klonalnym łańcuchem w FLC a łańcuchem nieklonalnym (wartość absolutna wzrostu o minimum >10 mg/dl),

- >25% wzrostu odsetka plazmacytów w szpiku (absolutny % wzrostu >10%),
- nowe zmiany kostne lub plazmacytoma w tk. miękkich albo udokumentowane powiększenie rozmiaru zmian kostnych lub w tk. miękkich,
- hiperkalcemia (skorygowane stężenie wapnia w surowicy >11,5 mg/dl lub 2,65 mmol/l) jednoznacznie związana z proliferacją.

W szpiczaku niewydzielającym ze względu na niemierzalne białko M w surowicy i moczu i przy założeniu, że FLC >10 mg/l, stosuje się następujące kryteria odpowiedzi wg IMWG:

CR

- prawidłowy współczynnik FLC 0,26–1,65,
- <5% plazmacytów w szpiku (biopsja 1x),
- całkowite zniknięcie guzów plazmacytoma w tk. miękkich.

VGPR

- >90% zmniejszenia różnicy stężeń pomiędzy klonalnym łańcuchem w FLC a łańcuchem nieklonalnym,
- <5% plazmacytów w szpiku (biopsja 1x),
- całkowite zniknięcie guzów plazmacytoma w tk. miękkich,

PR

- >50% zmniejszenia różnicy stężeń pomiędzy klonalnym łańcuchem w FLC a łańcuchem nieklonalnym,
- redukcja >50% rozmiaru guzów plazmacytoma w tk. miękkich.

W szpiczaku niewydzielającym, ze względu na niemierzalne białko M w surowicy i moczu i niemierzalne FLC (<10 mg/l), IMWG nie sformułowała definicji odpowiadającej kategoriom CR, sCR, VGPR, możliwe jest więc stosowanie jedynie pojęcia odpowiedzi częściowej PR:

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

Rozpoznanie nawrotu szpiczaka dotyczy sytuacji klinicznej chorego i 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 obejmują:

nawrót (*relapse*) – wystąpienie progresji (PD) u chorego, który uzyskał uprzednio odpowiedź na leczenie (nawrotowy szpiczak), gdy brak kryteriów

nawrotowego i opornego szpiczaka (*relapsed and refractory myeloma*),

nawrót z CR (*relapse from CR*) – pojęcie stosowane wyłącznie do obliczania DFS; co najmniej jedno z następujących:

- pojawienie się białka M w surowicy lub moczu,
- zwiększenie plazmacytów w szpiku >5% (dla innych kategorii nawrotu wymagane minimum 10%, podobnie jak w progresji),
- wystąpienie jakiegokolwiek innego objawu progresji (np. nowy guz szpiczakowy, nowe ognisko osteolizy, hiperkalcemia),

nawrotowy i oporny szpiczak (*relapsed and refractory myeloma*),

- nawrót choroby w czasie terapii ratunkowej,
 - progresja w ciągu 60 dni od ostatniego leczenia,
- nawrót kliniczny** – definiowany tylko dla celów praktyki klinicznej, bez znaczenia dla analizy statystycznej, min. 1 jeden objaw kliniczny choroby ± objaw CRAB:

- nowe zmiany kostne lub guzy szpiczakowe,
- znamienne powiększenie rozmiarów istniejących guzów lub zmian kostnych, tj. powiększenie o 50% (ale min. o 1 cm) łącznej sumy iloczynów przekątnych mierzalnych zmian,
- hiperkalcemia >11,5 mg/dl (2,65 mmol/l),
- obniżenie hemoglobiny o >2 g/dl (1,25 mmol/l),
- wzrost kreatyniny >2 mg/dl (177 mmol/l).

Literatura

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

Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23: 3–9.

V Leczenie szpiczaka plazmacytowego

Wprowadzenie

Postęp, jaki obserwujemy w ostatnich kilkunastu latach w leczeniu szpiczaka plazmacytowego, zawdzięczamy zarówno wprowadzeniu nowych leków, jak i lepszemu poznaniu biologii tej choroby i zidentyfikowaniu czynników rokowniczych. Mimo tych znaczących postępów choroba ta nadal pozostaje nieuleczalna, a mediana czasu przeżycia wydłużyła się, ale przede wszystkim u chorych poniżej 55. roku życia i wynosi 30–50 miesięcy. Szpiczak wykazuje wspólną charakterystykę histologiczną, ale niezwykle złożoność genomową. Wprowadzenie nowych metod diagnostycznych, jak FISH, spektralne fenotypowanie, porównawcza hybrydyzacja genomowa czy polimorfizm pojedynczych genów i ekspresja profilu genów, umożliwiło zbadanie molekularnej różnorodności

w szpiczaku. Jednak opracowane w oparciu o określony cel molekularny nowe leki dotychczas nie przyniosły spektakularnych wyników leczenia w postaci znacznego wydłużenia całkowitego przeżycia (OS; *overall survival*). Wynikać to może z efektu niestabilności genetycznej charakterystycznej dla komórki nowotworowej, która często znajduje obejście zablokowanego szlaku przeżycia. Poza tym są ogromne trudności w skoordynowaniu wielu informacji o różnym patomechanizmie w zintegrowany system, dlatego wydaje się nieprawdopodobne, aby zablokowanie pojedynczego szlaku mogło doprowadzić do sukcesu terapeutycznego. Poza tym upłynęło zbyt mało czasu od wprowadzenia nowych leków, aby uzyskać wyniki przeżycia wieloletniego. Ponieważ wcześniejsze dane dotyczące klasycznych metod wskazywały na znacząco dłuższe przeżycie chorych, u których uzyskano remisję całkowitą, istnieje domniemanie, że zastosowanie nowych leków, które zwiększają liczbę chorych uzyskujących taką remisję, wpłynie korzystnie na ich przeżycie.

Poznanie mechanizmów wzrostu nowotworowych plazmocytów, ich interakcji z komórkami mikrośrodowiska oraz zrozumienie zjawiska wielolekowej oporności spowodowały zmiany w podejściu terapeutycznym do tej choroby. W ostatnich latach dostęp do nowych leków w terapii szpiczaka wzbogacił możliwości postępowania w tej chorobie, zarówno w odniesieniu do leczenia pierwszoliniowego, następnych linii, jak i terapii ratunkowej.

Jednym z najważniejszych zagadnień związanych z optymalizacją leczenia chorych na szpiczaka zwłaszcza w wieku powyżej 70 lat jest nie tylko wybór odpowiedniego leczenia, ale także właściwych do stanu wydolności chorego dawek leków.

Kategoryzacja chorych

Obserwacją, która w zasadniczy sposób zmieniła standard leczenia szpiczaka, było stwierdzenie, że melfalan w dużych dawkach (100 mg/m² i więcej – obecnie najczęściej 200 mg/m²) przełamuje oporność szpiczaka na małe dawki tego leku, bardzo skutecznie zmniejsza liczbę komórek szpiczakowych i wydłuża przeżycie. Melfalan w tych dawkach niszczy również zdrowe komórki krwiotwórcze, więc takie leczenie wymaga wcześniejszego pobrania tych komórek od chorego (zwykle z krwi obwodowej), przechowania i przeszczepienia po podaniu melfalanu (PBSCT; *peripheral blood stem cell transplantation*). Leczenie takie wiąże się z istotną toksycznością (śmiertelność 1–3%) i z tego powodu może być zastosowane tylko u młodszych (poniżej 70. r. ż.) chorych nieobarczonych istotnymi schorzeniami towarzyszącymi pogarszającymi stan ogólny. Tym samym możliwość zastosowania tego leczenia stała się podstawą podziału chorych na dwie główne kategorie:

- chorych kwalifikujących się do melfalanu w dużych dawkach i przeszczepienia własnych komórek krwiotwórczych,
- chorych niekwalifikujących się do takiego leczenia.

Dla tych chorych oddzielnie opracowywane są różne strategie leczenia, przy czym główna różnica polega na tym, że u chorych z pierwszej kategorii można od początku stosować melfalan w małych dawkach. Jest on przeciwwskazany u chorych z drugiej kategorii nie tylko dlatego, że może selekcjonować komórki odporne na melfalan, ale głównie dlatego, że również w małych dawkach melfalan uszkadza normalne komórki krwiotwórcze i utrudnia lub uniemożliwia pozyskanie ich w wystarczającej liczbie do przeszczepienia.

Istnieje możliwość, że na bazie nowych leków zostanie wypracowana strategia leczenia, która również u drugiej kategorii chorych zaowocuje lepszymi wynikami niż strategie obejmujące melfalan w dużych dawkach oraz PBSCT i doprowadzi do ograniczenia tej metody leczenia. Obecnie jednak nowe leki są stosowane komplementarnie, a nie zastępczo, w stosunku do dużych dawek melfalanu i PBSCT.

Wśród nowych leków o wielokierunkowym działaniu wprowadzonych do leczenia szpiczaka są leki wpływające na procesy apoptozy komórek nowotworowych i angiogenezy mikrośrodowiska szpiku, które mają istotne znaczenie dla rozrostu komórek szpiczakowych. Do leków tych zalicza się talidomid i lenalidomid oraz inhibitor proteasomu – bortezomib.

Te nowe leki, które do leczenia szpiczaka wprowadzono w drugiej połowie lat 90. ubiegłego wieku i na początku obecnego stulecia wykazują inny mechanizm działania niż dotychczas stosowane i mogą być kojarzone zarówno między sobą, jak i ze stosowanymi od dawna lekami cytostatycznymi.

Talidomid (TAL)

Pierwszym lekiem, którego zastosowanie dokonało poprawy w leczeniu odpornej/nawrotowej postaci szpiczaka, był talidomid (pochodna kwasu α -N-ftalimidoglutaramidonowego).

Poza efektem antyangiogennym talidomid moduluje cząsteczki adhezyjne na powierzchni komórek

Tabela X. Mechanizm działania talidomidu

Table X. Mechanisms of thalidomide action

- zmniejszenie ekspresji cząsteczek adhezyjnych na komórkach szpiczakowych i komórkach podścieliska szpiku
- immunomodulacyjny wpływ na sekrecję cytokin wydzielonych przez limfocyty T (IL-1 β , IL-6, IL-2, IFN γ)
- zwiększenie wytwarzania IL-4, IL-5, IL-8
- hamowanie wytwarzania IL-12 i TNF
- synergistyczne działanie z CD 28 w przewodzeniu sygnałów komórkowych
- hamowanie angiogenezy (obniża VEGF, bFGF)
- zwiększenie liczby limfocytów T CD 8⁺
- zwiększenie ekspresji markerów aktywacji limfocytów T

szpiczaka i komórek mikrośrodowiska szpiku. Zwiększa także odsetki komórek T, NK i NKT. Wykazano, że talidomid indukuje apoptozę komórek szpiczaka i zatrzymuje komórki w fazie G₁. Jednak mimo wielu prac mechanizm działania przeciwszpiczakowego talidomidu nie jest do końca poznany. W tabeli X przedstawiono opisane dotychczas mechanizmy działania.

Lepsze wyniki leczenia uzyskuje się, kojarząc TAL z innymi lekami. Palumbo i wsp. w badaniu III fazy porównującym talidomid+melfalan+prednizon z klasycznym układem MP (melfalan+prednizon) stwierdzili, że całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) w ramieniu TAL wyniósł 76%, a w układzie MP 48%, natomiast odsetek remisji całkowitych w ramieniu z TAL wyniósł odpowiednio 27,7% vs 5,4% – różnica ta była statystycznie istotna. Podobne wyniki przedstawiła grupa francuska IFM oraz Terpos i wsp. z greckiej grupy badawczej, którzy wnioskowali, że układ MP+talidomid powinien stać się standardem leczenia chorych w wieku powyżej 65 lat, którzy nie kwalifikują się do wysokodawkowej chemioterapii melfalanem wspomaganą autologiczną transplantacją komórek krwiotwórczych. Dimopoulos i wsp., stosując układ cyklofosfamid+talidomid podawany w sposób przerywany, cyklofosfamid w dawce 300 mg/m² w dniach 1.–5. oraz TAL 400 mg/dobę i deksametazon 20 mg/m² w dniach 1.–5. i 14.–18., uzyskali odpowiedź u 67% chorych, w tym u 10% wystąpiła remisja całkowita. Na podkreślenie zasługuje fakt, że schemat ten był stosowany w grupie chorych ze świeżo zdiagnozowaną chorobą w wieku powyżej 75 lat (75–85, śr. 78 lat). Objawy niepożądane, które wystąpiły w czasie leczenia, to zaparcia (30%), senność (35%), drżenia mięśniowe (25%), bóle głowy (10%), powikłania zakrzepowe (10%), obwodowa polineuropatia (10%). Objawy te wystąpiły u znacznie mniejszego odsetka chorych niż w przypadku stosowania talidomidu *à la longue*. Ten przerywany sposób podawania talidomidu skutkował także mniejszym odsetkiem powikłań zakrzepowych i neurologicznych. W tabeli XI przedstawiono objawy niepożądane najczęściej występujące w czasie terapii talidomidem.

Talidomid jest konfekcjonowany w postaci tabletek 50, 100, 200 mg. Jest to substancja czynna, o znanym działaniu teratogennym u ludzi, powodująca ciężkie, zagrażające życiu wady wrodzone. Aby uniknąć teratogennego efektu na płód, lek ten nie może być przyjmowany przez kobiety w ciąży, a kobiety w wieku rozrodczym powinny 24 godziny przed rozpoczęciem leczenia wykonać test ciążowy, który należy powtarzać co 4 tygodnie mimo konieczności równoległego stosowania leków antykoncepcyjnych. Jeśli kobieta deklaruje pisemnie całkowitą abstynencję seksualną, to stosowanie leków antykoncepcyjnych nie jest konieczne. Należy podkreślić, że nawet 1 tabletkę może

Tabela XI. Najczęściej występujące objawy niepożądane występujące w czasie leczenia talidomidem w połączeniu z deksametazonem

Table XI. Most common adverse reactions observed in patients treated by thalidomide plus dexamethasone

Objawy niepożądane	Odsetek występowania wg WHO stopień 3+4
Szpik/krew	
• Hg ↓	30
• WBC ↓	1
• PLT ↓	4
Przewód pokarmowy	
• zaparcia	8
• nudności	5
• wymioty	2
• biegunka	1
Układ nerwowy	
• neuropatia sensoryczna	4
• splątanie	9
• drżenie	1
• depresja	2
• neuropatia motoryczna	8
Układ krążenia	
• obrzęk	6
• zakrzepy/zatory	20
• niedociśnienie/nadciśnienie	10
Zaburzenia elektrolityczne	39
• hiperglikemia	18
• hipokalcemia	15
• hiponatremia	12
• hipokaliemia	5
• hiperkaliemia	3

Inne rzadziej występujące objawy to bóle kostne, bóle głowy, bóle mięśni, wysypka skórna, uszkodzenie wątroby, zwiększenie stężenia kreatyniny, infekcje.

powodować ciężkie defekty rozwojowe u płodu. Lekarz ordynujący talidomid musi stosować się do programu bezpieczeństwa stosowania tego leku. Z uwagi na to, że talidomid przechodzi do nasienia, mężczyźni zażywający ten lek muszą używać prezerwatyw lub stosować całkowitą abstynencję seksualną.

Bortezomib

Bortezomib jest silnym, wybiórczym, odwracalnym inhibitorem proteasomu, który został zarejestrowany przez FDA w roku 2003 do leczenia opornych/ nawrotowych postaci szpiczaka, a od roku 2009 również do leczenia pierwszej linii.

Proteasom jest kompleksem białkowym, w którym białka znakowane ubiquityną podlegają hydrolizie przez proteazy. Zahamowanie proteasomu prowadzi do śmierci komórki (apoptozy). Bortezomib wśród innych inhibitorów proteasomu wyróżnia się wysoką selektywnością i, jak stwierdzono w wielu badaniach przedklinicznych i klinicznych, wykazuje silne działanie przeciwszpiczakowe.

Bortezomib jest stosowany zarówno u chorych młodszych przed planowaną chemioterapią dużymi dawkami melfalanu i autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT; *autologous stem cell transplantation*), jak i u starszych

chorych niekwalifikujących się do tej procedury. W przeciwieństwie do talidomidu i lenalidomidu stosowanie bortezomibu nie jest związane z ryzykiem powikłań zakrzepowych.

Polineuropatia obwodowa, która jest jednym z najczęstszych powikłań po zastosowaniu leku, jest zwykle odwracalna i ustępuje po zaprzestaniu leczenia lub zmniejszeniu dawki.

W badaniu APEX trzeciej fazy uzyskano odpowiedź na leczenie bortezomibem jako pojedynczym lekiem (CR+VGPR+PR) u 43% chorych z nawrotową postacią szpiczaka, których mediana przeżycia po tym leczeniu wyniosła 29,8 miesiąca. Wykazano także, że dodanie do bortezomibu, deksametazonu i liposomalnej doksorubicyny skutkuje jeszcze większym odsetkiem odpowiedzi.

W Polsce leczenie bortezomibem jest finansowane w ramach programu terapeutycznego NFZ dla chorych opornych na 1–2 linii leczenia, którzy są kandydatami do ASCT, lub u chorych z nawrotem choroby po 2 latach leczenia pierwszej lub drugiej linii.

Lenalidomid

Lenalidomid jest nowszym analogiem talidomidu, który wykazuje silniejsze działanie przeciwszpiczkowe od leku macierzystego, przy znacznie mniejszym działaniu toksycznym niż talidomid. Jednak z uwagi na zbliżoną budowę do talidomidu ma również działanie toksyczne na płód. Opisano, że lek ten u małp wywoływał wady wrodzone, podobne do tych opisanych po talidomidzie. W przypadku stosowania lenalidomidu w trakcie ciąży można oczekiwać wystąpienia działania teratogennego, dlatego konieczne jest stosowanie się do zaleceń bezpieczeństwa opisanych szczegółowo w charakterystyce produktu leczniczego. Wszystkie pacjentki muszą spełniać warunki programu zapobiegania ciąży, chyba że istnieją wiarygodne dowody, że pacjentka nie może zajść w ciążę. Lenalidomid jest przeciwwskazany u kobiet w wieku rozrodczym, jeśli nie zostały spełnione wszystkie z poniższych warunków:

- pacjentka rozumie oczekiwane ryzyko teratogenności dla nienarodzonego dziecka,
- pacjentka rozumie konieczność stosowania skutecznej antykoncepcji bez przerwy przez 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, przez cały okres trwania leczenia i przez 4 tygodnie po zakończeniu leczenia,
- nawet jeśli u kobiety w wieku rozrodczym wystąpi brak menstruacji, musi ona przestrzegać wszystkich zaleceń dotyczących skutecznej antykoncepcji,
- pacjentka jest w stanie stosować i przestrzegać skutecznych metod antykoncepcji,

- pacjentka została poinformowana i zrozumiała potencjalne następstwa ciąży oraz konieczność natychmiastowej konsultacji w przypadku podejrzenia zajścia w ciążę,
- pacjentka rozumie potrzebę rozpoczęcia leczenia zaraz po wydaniu lenalidomidu poprzedzonym uzyskaniem ujemnego wyniku testu ciążowego,
- pacjentka rozumie potrzebę i zgadza się na wykonywanie testów ciążowych co 4 tygodnie, z wyjątkiem przypadków potwierdzonej sterylizacji przez podwiązanie jajowodów,
- pacjentka potwierdza, że rozumie zagrożenia i niezbędne środki ostrożności związane ze stosowaniem lenalidomidu.

W przypadku mężczyzn zażywających lenalidomid dane dotyczące farmakokinetyki wykazały, że lek ten jest obecny w spermie ludzkiej w skrajnie małym stężeniu w trakcie leczenia oraz że jest niewykrywalny w nasieniu ludzkim po 3 dniach od zakończenia podawania leku zdrowemu mężczyźnie.

Lenalidomid w odróżnieniu od talidomidu i bortezomibu nie wywołuje polineuropatii i dlatego jest lekiem zalecanym przy wystąpieniu takiego powikłania. Może być on również stosowany u chorych z niewydolnością nerek, wymagana jest wtedy jednak redukcja dawki.

Lenalidomid wywołuje apoptozę komórek szpiczaka i przełamuje zależną od cytokin oporność na leczenie. Wykazuje także hamujące angiogenezę podścieliska szpiku i stymuluje antyszpiczakową odpowiedź limfocytów T i komórek NK. Podwójny mechanizm działania lenalidomidu powoduje, że nie tylko lek ten jest skuteczny w przełamywaniu oporności na leczenie, ale także w przypadku kontynuacji leczenia poprawia znacząco jakość odpowiedzi i przedłuża czas wolny od objawów choroby i całkowity czas przeżycia chorych.

W roku 2006 FDA, a w roku 2007 EMA dopuściły lenalidomid do leczenia nawrotowych opornych na wcześniejsze leczenie postaci szpiczaka.

Leczenie pierwszoliniowe indukcyjne

Celem leczenia pierwszej linii, zwanego też indukującym, jest uzyskanie całkowitej remisji choroby, a jeżeli nie jest to możliwe, to uzyskanie przynajmniej remisji częściowej oraz redukcji białka monoklonalnego (białko M) w surowicy krwi i w moczu o co najmniej 50%, przy jednoczesnym braku progresji zmian kostnych.

W podejściu do leczenia pierwszej linii należy rozdzielić grupę chorych będących kandydatami do mel-falanu w dużych dawkach i PBSCT od grupy chorych starszych lub w złej kondycji biologicznej, niekwalifikujących się do takiej terapii.

W grupie chorych dużego ryzyka cytogenetycznego, którzy stanowią 25–30% wszystkich chorych,

Tabela XII. Schematy lecznicze skojarzone z bortezomibem

Table XII. Treatment schemes based on bortezomibe

	Dawka	Droga podania	Dzień podania	Uwagi
Schemat VD				
Bortezomib (V)	1,3 mg/m ² /d	<i>i.v.</i>	1., 4., 8., 11.	Cykle 3-tygodniowe, do 6–8 cykli
Deksametazon	20–40 mg/d	<i>i.v.</i>	1.–4., 9.–12., 17.–20.	
Schemat VT				
Bortezomib (V)	1 mg/m ² /d	<i>i.v.</i>	1., 4., 8., 11.	Cykle 3-tygodniowe do momentu wystąpienia objawów nietolerancji lub progresji choroby
Talidomid	50–200 mg/d	<i>p.o.</i>	<i>à la longue</i>	
Schemat PAD				
Bortezomib (P)	1,3 mg/m ² /d	<i>i.v.</i>	1., 4., 8., 11.	Cykle 3-tygodniowe
Doksorubicyna (A)	4,5–9 mg/m ²	<i>i.v.</i>	1.–4.	
Deksametazon	20–40 mg/m ² /d	<i>p.o.</i>	1.–4., 8.–11., 15.–18.	
Schemat VTD				
Bortezomib (V)	1,3 mg/m ² /d	<i>i.v.</i>	1., 8., 15., 22.	Cykle powtarzane co 28 dni
Talidomid	100–200 mg/d	<i>p.o.</i>	<i>à la longue</i>	
Deksametazon	40 mg/24 h	<i>p.o.</i>	1., 8., 15., 22.	
Schemat CVD				
Cyklofosfamid	500 mg/m ² lub 625 mg/m ²	<i>i.v. p.o.</i>	1., 15.	Cykle powtarzane co 28 dni
Bortezomib (V)	1,3 mg/m ² /d	<i>i.v.</i>	1., 4., 8., 11.	
Deksametazon	20–40 mg/d	<i>p.o.</i>	1., 8., 15., 22.	
Schemat CyBorD				
Cyklofosfamid (Cy)	500 mg/m ²	<i>p.o.</i>	1., 8., 15., 22.	Cykle powtarzane co 28 dni
Bortezomib (Bor)	1,3 mg/m ² /d	<i>i.v.</i>	1., 4., 8., 11.	
Deksametazon	40 mg/24 h	<i>p.o.</i>	1.–4., 9.–12., 17.–20.	

Przy stosowaniu bortezomibu zaleca się podawanie profilaktyczne:

- kotrimoksazolu – 1 tabl. – 480 mg
- acyklowiru – 200 mg 1 × dz.
- flukonazolu – 100 mg

Tabela XIII. Schemat trójlewkowy CTD wg Polskiej Grupy Szpiczakowej

Table XIII. CTD scheme by Polish Myeloma Study Group

Lek	Dawkowanie i droga podania	Dzień podania	Uwagi	
Cyklofosfamid	500 mg/m ² /d lub 625 mg/m ² /d	<i>i.v.</i> <i>p.o.</i>	1. 1. lub podzielić 1.–4.	Cykle powtarzane co 3 tygodnie
Talidomid*	100 mg/d	<i>p.o.</i>	<i>à la longue</i>	
Deksametazon	20 mg/d	<i>p.o.</i>	1.–4., 9.–12.	

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

należałoby rozważyć już w pierwszej linii protokoły lecznicze skojarzone z bortezomibem (Tab. XII). Schematy oparte na bortezomibie powinny być także stosowane u chorych z niewydolnością nerek.

W grupie chorych standardowego ryzyka cytogenetycznego (75% chorych), którzy są kandydatami do melfalanu w dużych dawkach, zalecanym pro-

tokolem jest układ CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon).

W przypadku przeciwwskazań do intensywniejszego leczenia (leukopenia, małopłytkowość, cukrzyca, starszy wiek pacjenta) proponujemy stosowanie protokołu CTD z mniejszymi dawkami leków lub protokoły dwulekowe (Tab. XIV i XV).

Tabela XIV. Schemat CTD wg Garetha Morgana

Table XIV. CTD scheme by Gareth Morgan

Lek	Dawkowanie i droga podania		Dzień podania	Uwagi
Cyklofosamid	500 mg	<i>p.o.</i>	1., 8., 15.	1 raz w tygodniu
Talidomid	100 mg	<i>p.o.</i>	codziennie	Po 3 tygodniach można zwiększyć dawkę do 200 mg
Deksametazon	40 mg	<i>p.o.</i>	1.–4., 12.–15.	Rano, w czasie śniadania

Tabela XV. Schematy złożone oparte na nowych lekach

Table XV. Treatment schemes based on new-action drugs

	Dawka	Droga podania	Dzień podania	Uwagi
Schemat TD				
Talidomid	50–100 mg/d	<i>p.o.</i>	<i>à la longue</i>	Cykle powtarzane co miesiąc
Deksametazon	40 mg/d	<i>i.v.</i>	1.–4.	
Schemat VD				
Bortezomib (V)	1,3 mg/m ² /d	<i>i.v.</i>	1., 8., 15., 22.	
Deksametazon	40 mg/d	<i>p.o.</i>	1., 8., 15., 22.	
Schemat RD*				
Lenalidomid (R)	25 mg/d	<i>p.o.</i>	1.–21.,	cykle 28 dniowe
Deksametazon	40 mg/d	<i>p.o.</i>	1.–4., 9.–12., 17.–20., lub 1., 8., 15., 22.	w pierwszych 4 cyklach w pozostałych cyklach

* Schemat stosowany w I linii leczenia w St. Zjednoczonych, a w Polsce w II linii

Literatura

Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F i wsp. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet* 2010; 18; 376: 2075–2085.

Dmoszynska A, Kraj M, Walter-Croneck A i wsp. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego. *Acta Haematol Pol* 2009; 40: 753–782.

Durie BG. The role of anatomic and functional staging in myeloma: description of Durie/Salmon plus staging system. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1539–1543.

Gertz MA. Novel Therapeutic Options in Primary Systemic Amyloidosis. [w]: Anderson KC, Ghobrial IM. (red.). *Multiple Myeloma*. Informa Healthcare USA, New York 2009, s. 261–276.

Ghobrial IM, Moreau AS, Dimopoulos MA. Novel Options of Therapy in Waldenström Macroglobulinemia. [w]: Anderson KC, Ghobrial IM. (red.). *Multiple Myeloma*. Informa Healthcare USA, New York 2009, s. 277–297.

Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H i wsp. Bortezomib-dexamethasone is superior to vincristine-doxorubicin-dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: Results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4621–4629.

Moreau P, Avet-Loiseau H, Harousseau J-L, Attal M. Current trends in Autologous Stem-Cell Transplantation for Myeloma in the Era of Novel Therapies. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1898–1906.

Mayo MM, Johms GS. Serum free light chains in the diagnosis and monitoring of patients with plasma cell dyscrasias. *Contrib Nephrol* 2007; 153: 44–65.

Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM i wsp. Oral melphalan, prednisone and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 2008; 112: 3107–3114.

Porfetti V, Siena S, Palladini G i wsp. Long-term results of a risk-adapted approach to melphalan conditioning in autologous peripheral blood stem cell transplantation for primary (AL) amyloidosis. *Haematologica* 2006; 91: 1635–1643.

VI Transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych

Zasady ogólne:

- Kwalifikacja chorych:
 - <70. r. ż. (kryterium należy modyfikować, uwzględniając tzw. wiek biologiczny),
 - wrażliwość na chemioterapię (osiągnięto co najmniej odpowiedź częściową),
 - obecne niekorzystne czynniki prognostyczne,
 - dobry stan biologiczny.

Tabela XVI. Schemat mobilizacyjny z dużymi dawkami cyklofosfamidu

Table XVI. Mobilization with high-dose cyclophosphamide

Lek	Dawkowanie i droga podania		Dzień stosowania	Uwagi
Cyklofosfamid	1,5–2,5 g/m ² /d	<i>i.v.</i>	1.	wlew 60 min, 500 ml 0,9% NaCl
Mesna	1,2–2 g/m ² /d	<i>i.v.</i>	1.	podzielony na 4 dawki 0, 4, 8, 12 godz. po CPA
G-CSF	10 µg/kg/d	<i>i.v.</i> lub <i>s.c.</i>	od +5 dnia do aferezy	

Tabela XVII. Schemat mobilizacyjny z dużymi dawkami etopozydu

Table XVII. Mobilization with high-dose etoposide

Lek	Dawkowanie i droga podania		Dzień stosowania	Uwagi
Etopozyd	0,8 g/m ² /d w dawkach podzielonych	<i>i.v.</i>	1., 2.	łącznie 1,6 g/m ²
Metylprednizolon	40mg/m ² /d	<i>i.v.</i>	1., 2.	
G-CSF	10µg/kg/d	<i>i.v.</i> lub <i>s.c.</i>	od +5 dnia do aferezy	

Tabela XVIII. Schemat mobilizacyjny z dużymi dawkami arabinozydu cytozyny + mała dawka G-CSF (Steward 2009)

Table XVIII. Mobilization with high-dose cytosine arabinoside plus low-dose G-CSF (Steward 2009)

Lek	Dawkowanie i droga podania		Dzień stosowania	Uwagi
Ara-C	400 mg/m ² co 12 h	<i>i.v.</i>	1., 2., 3.	łącznie 2,4 g/m ²
G-CSF	5 µg/kg/d	<i>i.v.</i> lub <i>s.c.</i>	od 4. dnia po AraC aż do kolekcjonowania komórek CD34+ z krwi	

- Transplantacja „tandemowa” – powtórzenie melfalanu w dużych dawkach oraz transplantacja macierzystych komórek krwiotwórczych krwi obwodowej (PBSCT) w ciągu 6 miesięcy:
 - kwalifikuje się chorych, u których po pierwszej transplantacji nie uzyskano CR (tylko w tej grupie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia).
- Kwalifikacja chorych z nawrotem po pierwszej transplantacji – wg zasad jak wyżej.

Mobilizacja

Celem procedury mobilizacji jest uzyskanie krwiotwórczych komórek macierzystych w optymalnej liczbie 4–6 × 10⁶ kom. CD34⁺/kg m. c. na jedno przeszczepienie. Pozyskiwanie autologicznych komórek macierzystych do PBSCT powinno odbyć się przed podawaniem melfalanu, który upośledza zdolność mobilizacji komórek krwiotwórczych.

Tabela XIX. Schemat kondycjonowania dużymi dawkami melfalanu

Table XIX. Conditioning regimen with high-dose melphalan

Lek	Dawkowanie	Droga podania	Dzień
Melfalan	140–200 mg/m ²	<i>i.v.</i>	-2
Przeszczepienie komórek hematopoetycznych		<i>i.v.</i>	0
G-CSF	5 µg/kg/d	<i>i.v.</i> lub <i>s.c.</i>	+2 do regeneracji

U chorych leczonych krótko (3–4 cykli) i bez cech osłabienia czynności szpiku w czasie leczenia można podjąć próbę mobilizacji samym G-CSF 10 µg/kg m. c.

Jeżeli w bezpośrednio poprzedzającej indukcji stosowano cyklofosfamid, preferowane są schematy mobilizacyjne bez tego cytostatyku. Wg doświadczeń ośrodków PGŚz, optymalną wydajność mobilizacji i bezpieczeństwo uzyskuje się przy zastosowaniu mobilizacji etopozydem. Bardzo dobrą tolerancję obserwuje się również po zastosowaniu arabinozydu cytozyny. W tabelach XVI, XVII i XVIII przedstawiono standardowe schematy stosowane w mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych.

Alternatywą, zwłaszcza dla chorych z nieskuteczną mobilizacją, jest G-CSF 10 µg/kg m. c. + pleryksafor 240 µg/kg/dz (po 4 dniach stosowania G-CSF).

U chorych wymagających zastosowania działającej silnie mielosupresyjnie, skojarzonej chemioterapii w celu przełamania oporności (np. EDAP, DT-PACE) może być celowe wykonanie aferezy krwiotwórczych komórek macierzystych po 2. lub 3. cyklu chemioterapii, w okresie regeneracji stymulowanej G-CSF 10 µg/kg m. c., jeżeli chory uzyskał przynajmniej PR.

Transplantacja autologiczna (ASCT)

Uznaje się przewagę transplantacji komórek macierzystych izolowanych z krwi nad pochodzącymi ze szpiku ze względu na szybszą regenerację szpiku i mniejsze zanieczyszczenie komórkami nowotworowymi, a także większą łatwość pobrania komórek.

Tabela XX. Schemat kondycjonowania dwulekowy: busulfan+melfalan (BuMel)

Table XX. Two-drug conditioning regimen: busulphan plus melphalan (BuMel)

Lek	Dawkowanie	Droga podania	Dzień
Busulfan	0,8 mg/kg × 16 dawek co 6 godzin	<i>i.v.</i> wlew 2-godz	-7 do -4
Melfalan	140 mg/m ²	<i>i.v.</i>	-2
Przeszczepienie komórek hemato-poetycznych		<i>i.v.</i>	0
G-CSF	5 μ/kg/d	<i>i.v.</i> lub <i>s.c.</i>	+2 do regeneracji

Tabela XXI. Schemat kondycjonowania z dużymi dawkami melfalanu z dodatkiem bortezomibu

Table XXI. Conditioning regimen with high-dose melphalan and bortezomibe

Lek	Dawkowanie	Droga podania	Dzień
Bortezomib	1 mg/m ²	<i>i.v.</i>	-6, -3, +1, +4
Melfalan	140–200 mg/m ²	<i>i.v.</i>	-2
Przeszczepienie komórek hemato-poetycznych		<i>i.v.</i>	0
G-CSF	5 μ/kg/d	<i>i.v.</i> lub <i>s.c.</i>	+2 do regeneracji

Standardową dawką melfalanu w kondycjonowaniu jest 200 mg/m², ale u chorych dializowanych stosuje się 140 mg/m², a u chorych starszych lub obciążonych schorzeniami towarzyszącymi 100 mg/m².

Przed przystąpieniem do leczenia mieloablacyjnego zaleca się wykonanie oceny choroby resztkowej. Ponowną ocenę choroby resztkowej wykonuje się po 100 dniach od transplantacji. W tabelach XIX, XX i XXI przedstawiono schematy kondycjonowania i przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

Transplantacja alogeniczna

Transplantacja alogeniczna jest jedyną metodą pozwalającą na wyleczenie ze szpiczaka plazmocytozowego, dzięki istnieniu mechanizmu przeszczep-przeciwko-szpiczakowi (GvM; *graft versus myeloma*). Podstawowym ograniczeniem metody była duża

śmiertelność związana z przeszczepieniem sięgająca 50% po kondycjonowaniu mieloablacyjnym. Obecnie proponuje się kondycjonowanie o zredukowanej intensywności (RIC-aloHSCT; *reduced intensity conditioning alo haematopoietic stem cell transplantation, alo RIC*) oparte np. na skojarzeniu fludarabiny i melfalanu, poprzedzone konsolidacją melfalanem w dużych dawkach + PBSCT. Wobec dużego ryzyka metoda stosowana jest pod nadzorem badawczym (np. przez EBMT).

Kwalifikację do transplantacji alogenicznej można rozważyć u posiadających optymalnego dawcę, młodszych biologicznie chorych z niższej wymienionymi wskaźnikami dużego ryzyka:

- niekorzystne zmiany genetyczne: t(4;14), t(14;16), t(14;20), del13q, del17p, złożony kariotyp, hipodiploidia,
- oporność na leczenie indukujące lub na melfalan w dużych dawkach,
- nawrót choroby.

Podsumowanie

U chorych <70. r. ż. nie należy stosować melfalanu w małych dawkach w leczeniu pierwszoliniowym, chyba że z innych powodów (zły stan ogólny, choroby towarzyszące) są oni definitywnie zdyskwalifikowani z leczenia dużymi dawkami melfalanu i ASCT.

U pozostałych chorych <70. r. ż. należy dążyć do wykonania ASCT, chyba że chory nie wyrazi na to zgody, nie uda się zebrać wystarczającej liczby komórek krwiotwórczych lub ujawnią się inne przeciwwskazania do takiego leczenia.

W przypadku nieuzyskania całkowitej remisji (dot. zarówno VGPR jak i PR) po pierwszej ASCT do rozważenia jest druga transplantacja w ciągu 4–6 miesięcy od pierwszej (tandemowa) lub później (odroczone).

Uznaje się przewagę transplantacji komórek macierzystych izolowanych z krwi nad pochodzącymi ze szpiku (szybsza regeneracja szpiku i mniejsze zanieczyszczenie komórkami nowotworowymi).

Alogeniczna transplantacja szpiku jest metodą leczniczą zalecaną tylko w szczególnych przypadkach z uwagi na dużą śmiertelność okołoprzeszczepową sięgającą 15–30%. Zalecane jest kondycjonowanie niemieloablacyjne.

Literatura

- Facon T, Mary JY, Hulin C, i wsp. Intergroupe Francophone du Myélome. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 2007; 370: 1209–18.
- Lokhorst H, Einsele H, Vesole D, i wsp. International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group consensus statement regarding the current status of al-

- logeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4521–30.
- Pineda-Roman M, Tricot G. High-dose therapy in patients with plasma cell dyscrasias and renal dysfunction. *Contrib Nephrol* 2007; 153: 182–194.
- Rosiñol L, Cibeira MT, Mateos MW i wsp. A phase III PETHEMA/GEM study of induction therapy prior autologous stem cell transplantation (ASCT) in multiple myeloma: superiority of VTD (bortezomib) thalidomide/dexamethasone over TD and VBMP/VBAD plus bortezomib. *Blood* 2010; 116: 139.

VII Leczenie indukcyjne chorych niekwalifikujących się do procedury transplantacji

W leczeniu pierwszego rzutu (linii) należy uwzględnić dwa schematy. Jeden schemat oparty na talidomidzie, a drugi dla chorych z niewydolnością nerek oraz białaczką plazmatyczno-komórkową oparty na bortezomibie.

W tabeli XXII przedstawiono schematy leczenia indukującego chorych, którzy nie są kandydatami do transplantacji.

U chorych tych możemy stosować również schematy zawierające skojarzenie cyklofosfamidu z nowymi lekami: talidomidem np. CTD (Tab. XIII) czy bortezomibem np. VCD, a u chorych w wieku powyżej 75. roku życia schematy dwulekowe przedstawione w tabeli XV.

Literatura

- Dmoszynska A, Kraj M, Walter-Croneck A i wsp. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznania i leczenia szpiczaka plazmacytowego. *Acta Haematol Pol* 2009; 40: 753–782.
- Kumar SK, Mikhael JR, Buadi FK. Management of Newly Diagnosed Symptomatic Multiple Myeloma: Updated Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Guidelines. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 1095–1110.
- Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM i wsp. Oral melphalan, prednisone and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 2008; 112: 3107–3114.
- Reeder CG, Reece DE, Kukreti V, i wsp. Once – versus twice – weekly bortezomib induction therapy with CyBorD in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010; 115: 3416–17.
- San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK i wsp. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Eng J Med* 2008; 359: 906–917.

VIII Leczenie podtrzymujące remisję

Zastosowanie nowych leków w terapii podtrzymującej u chorych na szpiczaka wiąże się z wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji i zwiększeniem odsetka odpowiedzi na leczenie, ale wpływ takiego leczenia na całkowite przeżycie pozostaje niepewny. Nie określono grupy chorych mogących odnieść największą korzyść

z leczenia podtrzymującego. Nie wiadomo także, jakie dawki są optymalne i jak długo należy prowadzić leczenie podtrzymujące. Te wątpliwości są przedmiotem prowadzonych aktualnie badań klinicznych.

Talidomid

Talidomid jest lekiem najlepiej przebadanym w podtrzymywaniu odpowiedzi u chorych na szpiczaka. Aktualne wyniki badania MRC Myeloma IX Trial oraz towarzyszące metaanalizy potwierdzają skuteczność leczenia podtrzymującego talidomidem (wydłużenie PFS oraz tendencja do późnego wydłużenia OS), ale podkreślają także, że u chorych z niekorzystnymi zmianami genetycznymi w FISH [gain(1q), t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17p), del(1p32)] obserwuje się negatywny wpływ talidomidu na przeżycie (Morgan, 2012). Zaleca się podtrzymywanie talidomidem 50–100 mg/d *à la longue p.o.* u chorych bez niekorzystnych zmian genetycznych w FISH, zwłaszcza jeżeli nie osiągnięto CR.

Lenalidomid

Lenalidomid stosowany w podtrzymywaniu wydłuża przeżycie TTP, PFS oraz OS u chorych po PBSCT, jak też i u chorych starszych. Lek jest dobrze tolerowany, nie wykazuje neurotoksyczności, a pewnym ograniczeniem w leczeniu podtrzymującym po PBSCT jest mielotoksyczność. Dotychczas w badaniach klinicznych nie stwierdzono utraty korzyści ze stosowania podtrzymywania lenalidomidem, w związku z występowaniem kolejnych chorób rozrostowych u chorych na szpiczaka otrzymujących lenalidomid w nieco większym odsetku niż w grupach kontrolnych, zwłaszcza u chorych stosujących lenalidomid >24 miesięcy. Obecnie Europejska Agencja Leków (EMA) nie zaleca zmian w stosowaniu leku według zarejestrowanych wskazań, jak też w prowadzonych badaniach klinicznych. Wobec istniejących wątpliwości obecnie nie zaleca się podtrzymywania leczenia lenalidomidem poza badaniami klinicznymi, a w razie jego zastosowania ograniczenie w czasie do okresu nie dłuższego niż 6 miesięcy. Wobec prowadzenia licznych badań i analiz dotyczących tego problemu te zalecenia mogą ulec modyfikacji w niedługim czasie i należy w tej sprawie śledzić bieżące piśmiennictwo.

Bortezomib

Ze względu na istotną toksyczność neurologiczną stosowanie bortezomibu u chorych uprzednio leczonych talidomidem lub chemioterapią z bortezomibem napotyka na ograniczenia biologiczne, natomiast zaletą tego leku jest możliwość stosowania go u chorych z niewydolnością nerek bez modyfikacji dawek. Wykazano zwiększenie odsetka odpowiedzi po leczeniu podtrzymującym zawierającym bortezomib, co wskazuje na efekt konsolidujący remisję. W poje-

dynczym badaniu wykazano poprawę OS po podtrzymaniu bortezomibem u chorych po ASCT.

Duże nadzieje budzi stosowanie bortezomibu 1x w tygodniu podskórnie w podtrzymywaniu jako skuteczna metoda leczenia o małej toksyczności. Podtrzymywanie bortezomibem 1,3 mg/m²/d s.c. co 1–4 tygodni można rozważać u wybranych chorych wrażliwych na lek. Obecnie ta droga podawania nie jest akceptowana przez producenta w Polsce (komunikat ze stycznia 2012), ale jest nadzieja, że w ciągu najbliższych miesięcy droga podskórna będzie oficjalnie przyjęta.

Konwencjonalne leczenie podtrzymujące

Klasyczna chemioterapia nie wykazuje skuteczności w podtrzymywaniu, stąd zaleca się zakończenie terapii po uzyskaniu stabilnej odpowiedzi.

Interferon alfa nie jest obecnie zalecany w standardach postępowania dla chorych po PBSCT w podtrzymywaniu odpowiedzi, ponieważ nie potwierdzono jego skuteczności w monoterapii w randomizowanych badaniach. W przypadku chorych po konwencjonalnej chemioterapii korzystny efekt interferonu alfa 3x3 mln IU/tydzień s.c. w podtrzymywaniu wykazano w 2 metaanalizach i może być rozważany jako opcja leczenia podtrzymującego, ale z uwzględnieniem licznych objawów niepożądanych (zalecenie kategorii 2B – oparte na słabych dowodach i niejednym stanowisku ekspertów, wg NCCN). Pewne nadzieje budzą badania nad podtrzymywaniem interferonem skojarzonym z lekami nowej generacji.

Kortykosteroidy wykazują niepewną skuteczność w leczeniu podtrzymującym i w dawce 50 mg prednizonu co 2. dzień mogą być zalecane jako opcja leczenia podtrzymującego (kategoria 2B wg NCCN) lub paliatywnego.

Podsumowanie

U chorych, u których uzyskano mniej niż CR po leczeniu indukującym lub PBSCT, można rozważyć zastosowanie leczenia podtrzymującego remisję jednym z niżej wymienionych leków:

- talidomid 50–100 mg/d *à la longue p.o.* u chorych bez niekorzystnych zaburzeń genetycznych w FISH,
- bortezomib 1,3 mg/m²/d s.c. co 1–4 tygodni u wybranych chorych wrażliwych na lek,
- prednizon 50 mg/d co drugi dzień *p.o.*,
- interferon alfa 3x3 mln IU/ tydzień s.c.

Stosowanie podtrzymywania małymi dawkami lenalidomidu do czasu wyjaśnienia istniejących kontrowersji powinno być prowadzone wyłącznie w ramach badań klinicznych.

Literatura

Abdelkefi A, Ladeb S, Torjman L i wsp. Single autologous stem cell transplantation followed by maintenance therapy with

thalidomide is superior to double autologous transplantation in multiple myeloma: results of a multicenter randomized clinical trial. *Blood* 2008; 111: 1805–10.

Attal M, Olivier P, Lauwers VC, i wsp. Maintenance Treatment with Lenalidomide After Transplantation for Myeloma: Analysis of Secondary Malignancies within the IFM 2005-02 Trial. Presented at the 13th Myeloma Workshop, May 3–6 2011, Paris, France.

Berenson JR, Crowley JJ, Grogan TM i wsp. Maintenance therapy with alternate-day prednisone improves survival in multiple myeloma patients. *Blood* 2002; 99: 3163–8.

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

Fritz E, Ludwig H. Interferon- α treatment in multiple myeloma: meta-analysis of 30 randomized trials among 3948 patients. *Ann Oncol* 2000; 11: 1427–36.

McCarthy PL, Owzar K, Anderson KC i wsp. Phase III Intergroup Study of Lenalidomide Versus Placebo Maintenance Therapy Following Single Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (ASCT) for Multiple Myeloma (MM): CALGB ECOG BMT-CTN 100104. Presented at the 13th Myeloma Workshop, May 3–6 2011, Paris, France.

Morgan G, Durie B, San Miguel J i wsp. Retrospective analysis of the long term safety of lenalidomide (Len) +/- dexamethasone in relapsed/ refractory multiple myeloma (RRMM) patients (pts): analysis of pooled data and incidence rates (IR) of second primary malignancies (SPM). Presented at the 13th Myeloma Workshop, May 3–6 2011, Paris, France.

Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE i wsp. on behalf of the National Cancer Research Institute Haematological Oncology Clinical Studies Group. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood* 2012; 119(1): 7–15. Epub 2011 Oct 20.

Mounier MM, Arnulf B, Jaccard A i wsp. Intermittent dex/thal as pretransplantation and maintenance treatment in de novo MM: a randomized trial. Presented at the XIIth International Myeloma Workshop; February 26–March 1, 2009; Washington, DC.

Myeloma Trialists' Collaborative Group. Interferon as therapy for multiple myeloma: an individual patient data overview of 24 randomized trials and 4012 patients. *Br J Haematol* 2001; 113: 1020–34.

Niesvizky R, Finn IW, Rifkin RM, i wsp. Phase 3b UPFRONT Study: Safety and Efficacy of Weekly Bortezomib Maintenance Therapy After Bortezomib-Based Induction Regimens In Elderly, Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. Presented at the 52nd ASH Annual Meeting and Exposition, December 4–7, 2010, Orlando, FL; abstr. 619.

Offidani M, Corvatta L, Polloni C i wsp. Thalidomide-dexamethasone versus interferon- α -dexamethasone as maintenance treatment after ThaDD induction for multiple myeloma: a prospective, multicentre, randomised study. *Br J Haematol* 2008; 144: 653–659.

Palumbo A, Bringhen S, Zweegman S, i wsp. Secondary malignancies in elderly myeloma patients. Presented at the 13th Myeloma Workshop, May 3–6 2011, Paris, France.

Sonneveld P, Schmidt-Wolf I, van der Holt B i wsp. HOVON-65/ GMMG-HD4 randomized phase III trial comparing bortezomib, doxorubicin, dexamethasone (PAD) vs VAD followed by high-dose melphalan (HDM) and maintenance with bortezomib or thalidomide in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MM) [Abstract]. *Blood* 2010; 116: 40.

IX Znaczenie choroby resztkowej

Wprowadzenie transplantacji oraz nowych, aktywnych leków istotnie poprawiło odsetki odpowiedzi klinicznych. Do oceny głębokości odpowiedzi klinicznej niezbędne jest stosowanie odpowiednio czułych metod diagnostycznych. Monitorowanie powinno być tym czulsze, im głębsze odpowiedzi całkowite (CR; *complete response*) będzie się uzyskiwać, stosując bardziej skuteczne protokoły terapeutyczne, aby jak najlepiej określić grupę osób o gorszym rokowaniu, u których konieczne będzie wprowadzenie kolejnej terapii wcześniej. W odniesieniu do szpiczaka możliwe jest stosowanie jednej z dwóch czułych metod oceny choroby resztkowej (MRD; *minimal residual disease*). Są to: metoda ilościowej detekcji oligonukleotydów swoistych dla alleli (ASO; *allele-specific oligonucleotide*) przy użyciu ilościowego PCR lub PCR w czasie rzeczywistym (RT; *real-time*) i metoda cytometrii przepływowej. O ile pierwsza metoda jest bardziej czuła, o tyle rzadziej udaje się znaleźć swoisty znacznik różniący komórki chore od zdrowych.

Sarasquete i wsp. porównywali metody oceny MRD u 24 chorych w całkowitej remisji po transplantacji przy użyciu ASO-PCR i cytometrii przepływowej. Obie metody dobrze dyskryminowały chorych o lepszym i gorszym rokowaniu, a uzyskanie MRD- (przy czułości 0,01% [10^{-4}]) związane było z dłuższym czasem wolnym od progresji (PFS; *progression-free survival*).

W wykonanej przez grupę hiszpańską analizie chorych na szpiczaka plazmocytozowego leczonych według protokołu GEM2000, którzy otrzymali ASCT, określono znaczenie rokownicze oceny MRD w 100. dniu po procedurze transplantacji. Znaczenie rokownicze cytometrycznej oceny MRD było ważnym czynnikiem wpływającym zarówno na PFS, jak i całkowite przeżycie u chorych, niezależnie czy po procedurze transplantacji osiągnęli CR. Niezwykle interesujące było badanie w zależności od analizy paraprotein metodą immunofiksacji (IF). PFS było najdłuższe w grupach: MRD-/IF- i MRD-/IF+ w porównaniu z grupą MRD+/IF-; odpowiednio mediany PFS wynosiły 71, 65 i 37 miesięcy ($p < 0,001$), wskazując na kluczowe znaczenie rokownicze oceny MRD w 100 dni po ASCT. Podobne wyniki opisywano, analizując stan MRD przy użyciu ASO-PCR.

Europejska Grupa Badawcza zajmująca się Szpiczakiem (EMN; *European Myeloma Network*) w roku 2008 określiła konsensus odnośnie do wymagań cytometrycznej oceny MRD.

Do oceny MRD mogą być wykorzystywane jedynie metody oceny plazmocytozów, a nie paraprotein lub łańcuchów lekkich, które są metodami bardziej czułymi i swoistymi. EMN w swoim stanowisku proponuje użycie co najmniej 3-kolorowej analizy, choć zalecana jest detekcja 4 lub więcej kolorów celem łatwiejszej identyfikacji populacji nieprawidłowych plazmocytozów. Analiza fluorescencji dwukolorowej jest niewystarczająca do oceny MRD.

W analizie EMN większość ośrodków wykonywała badania, używając materiału z krwi obwodowej lub szpiku po uprzedniej lizie erytrocytów. Nieliczne laboratoria izolowały komórki jednojądrowe w gradientie stężeń, co skutkowało zaburzeniem proporcji plazmocytozów do innych komórek (zwiększenie lub zmniejszenie odsetka) i w związku z tym nie powinno być stosowane do oceny MRD. Nie ustalono jednoznacznych zaleceń dotyczących oznaczania populacji nieprawidłowych plazmocytozów w czasie analizy cytometrycznej. Bramkowanie powinno uwzględniać jednoczesną ocenę CD138, CD38 oraz CD45 w pierwszej próbce oraz w kolejnych przynajmniej dwóch z wcześniejszych wymienionych antygenów (preferowane CD38 i CD138). Analiza powinna obejmować co najmniej 100 komórek nieprawidłowych, czyli przy czułości detekcji 0,01%, analizie powinno być poddanych 1 000 000 komórek. Analiza klonalności powinna uwzględniać ocenę cytoplazmatycznych łańcuchów lekkich κ/λ . Stosunek łańcuchów κ/λ nie może być jednak wykorzystywany do oceny MRD, gdyż restrykcja łańcuchów lekkich jest widoczna, tylko gdy odsetek komórek monoklonalnych przekracza 30% komórek poliklonalnych.

Podsumowując, należy stwierdzić, że podobnie jak w innych nowotworach krwi ocena MRD w szpiczaku plazmocytozowym jest ważnym czynnikiem rokowniczym i powinna być rekomendowana u wszystkich chorych z tą chorobą. Obecnie jest to możliwe tylko w kilku ośrodkach w Europie.

Literatura

- Martínez-Sánchez P, Montejano L, Sarasquete ME, i wsp. Evaluation of minimal residual disease in multiple myeloma patients by fluorescent-polymer secha in reaction: the prognostic impact of achieving molecular response. *Br J Haematol* 2008; 142: 766-74.
- Paiva B, Vidriales MB, Cerveró J i wsp. GEM (Grupo España de MM)/PETHEMA (Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatías Malignas) Cooperative Study Groups. Multi parameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation. *Blood* 2008; 112: 4017-23.
- Paiva B, Vidriales MB, Pérez JJ i wsp. GEM (Grupo España de MM) cooperative study group; PETHEMA (Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatías Malignas)

cooperative study group. Multiparameter flow cytometry quantification of bone marrow plasma cells at diagnosis provides more prognostic information than morphological assessment in myeloma patients. *Haematologica* 2009; 94: 1599–602.

Putkonen M, Kairisto V, Juvonen V i wsp. Depth of response assessed by quantitative ASO-PCR predicts the outcome after stem cell transplantation in multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2010; 85: 416–23.

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

Sarasquete ME, García-Sanz R, González D i wsp. Minimal residual disease monitoring in multiple myeloma: a comparison between allelic-specific oligonucleotide real-time quantitative polymerase chain reaction and flow cytometry. *Haematologica* 2005; 90: 1365–72.

X Leczenie nawrotowych i opornych postaci szpiczaka

Szpiczak plazmocytowy charakteryzuje się nawrotnym przebiegiem. Progresja występuje u większości chorych w ciągu 3 lat od uzyskania remisji, jej źródłem jest najpewniej resztkowa masa guza, a czas trwania remisji po nawrocie skraca się z każdą kolejną linią leczenia. Współczesne sposoby leczenia, w tym kontynuacja leczenia po uzyskaniu najlepszej odpowiedzi, przedłużają okres wolny od progresji (PFS), a celem aktualnie wprowadzanych programów jest wydłużenie całkowitego przeżycia. Ważne jest, aby leczenie zmniejszyło maksymalnie masę nowotworu, nie nasilało niedoborów odporności, było dobrze tolerowane i łatwe do przeprowadzenia.

Przegląd ważniejszych badań oceniających wyniki leczenia postaci nawrotowych i opornych szpiczaka plazmocytego

Intensywnie prowadzone badania nowych leków oparte są na niewielkiej liczbie chorych i/lub krótkim czasie obserwacji, co utrudnia ich ocenę. Przedstawiony poniżej przegląd niektórych badań wskazuje na powolną poprawę wyników polegającą głównie na wydłużeniu czasu do kolejnego nawrotu – PFS, jednak bez istotnego wydłużenia całkowitego czasu przeżycia – OS.

Skojarzenia 2-lekowe

- **Talidomid+deksametazon:** w badaniach II fazy u chorych z nawrotem szpiczaka w grupie 44 pacjentów uzyskano 55% CR+PR (Dimopoulos i wsp. 2001), a wśród 77 pacjentów 41% CR+PR (Palumbo i wsp. 2008).
- **Bortezomib+dexametazon:** w dużej grupie 638 pacjentów (badanie II fazy) uzyskano 51% CR+PR oraz 11% CR+nCR (Mikhael i wsp.).

- **Bortezomib+pegylowana postać doksorubicyny:** w badaniu III fazy u 324 chorych uzyskano 44% CR+PR i 13% CR+nCR (Orłowski i wsp.). Liposomalna doksorubicyna wydaje się więc być wysoce aktywna w nawrocie szpiczaka i zwiększać skuteczność w stosunku do samego bortezomibu.
- **Lenalidomid+deksametazon:** w badaniu III fazy w grupie 353 pacjentów uzyskano 61% CR+PR i 15% CR+ nCR (Dimopoulos i wsp. 2009). Badania wskazują na synergizm w działaniu lenalidomidu i deksametazonu (Dimopoulos i wsp. 2009) oraz bortezomibu i liposomalnej doksorubicyny (Orłowski i wsp.).
- **Bendamustyna** w monoterapii bądź w kombinacjach z deksametazonem oraz lenalidomidem, które wykazują większą skuteczność terapeutyczną.

Skojarzenia 3- i 4-lekowe

W ostatnich latach wykazano większą skuteczność protokołów **3- i 4-lekowych** z użyciem lenalidomidu i/lub bortezomibu niż protokołów 2-lekowych.

- **VTD (bortezomib, talidomid, prednison):** w badaniu obejmującym 85 pacjentów z opornym szpiczakiem 63% uzyskało częściową remisję (PR), w tym 22% prawie całkowitą remisję (nCR) (Pineda-Roman i wsp.).
- **VMPT (bortezomib, melfalan, prednison, talidomid)** w 30-osobowej grupie chorych z nawrotem szpiczaka uzyskano 43% CR/VGPR i 23% PR, odnotowując toksyczność głównie związaną z polineuropatią (Palumbo i wsp., Blood 2008).
- **VMDT (bortezomib, melfalan, deksametazon, talidomid):** w grupie 62 pacjentów z nawrotnym opornym szpiczakiem uzyskano 40% CR/VGPR i u 60% >PR (Terpos i wsp.).
- **RVD (lenalidomid, bortezomib, deksametazon)** u 62 pacjentów z nawrotnym opornym szpiczakiem uzyskano >64% PR i 28% nCR/CR/VGPR, z objawów ubocznych stwierdzono polineuropatię u 64%, a neutropenię w 42%, ale <2. stopnia (Richardson i wsp., *Haematologica* 2011). Podobnie dwa inne badania III fazy wykazały dłuższy czas do progresji (TTP) dla skojarzenia z lenalidomidem w nawrotnym szpiczaku (Weber i wsp. 2007; Dimopoulos i wsp. 2007)
- **PAD (Bortezomib, doksorubicyna, deksametazon):** u 64 chorych z zaawansowaną postacią szpiczaka uzyskano 67% >PR i 25% VGPR, jednak obserwowano mielosupresję 3.–4. stopnia. (Palumbo i wsp., *Ann Oncol* 2008).
Przedstawione badania potwierdzają fakt, że wprowadzenie **leków immunomodulujących** (talidomid, lenalidomid) oraz **inhibitorów proteasomu** (bortezomib), stosowanych w skojarzeniu z klasyc-

nymi lekami przeciwszpiczakowymi, poprawia wyniki leczenia pacjentów z nawrotowym szpiczakiem. Wydłużeniu ulega czas wolny od progresji, natomiast wpływ na całkowite przeżycie jest ciągle nieudowodniony. U pacjentów z nawrotem szpiczaka opornym na lenalidomid i bortezomib zarówno mediany PFS, jak i OS są krótkie i wynoszą odpowiednio 5 i 9 miesięcy (Kumar i wsp.). Motywuje to do nieustającego poszukiwania nowych leków i strategii postępowania.

Podsumowanie

Zaleca się dostosowanie leczenia szpiczaka do stanu ogólnego pacjenta oraz specyfiki jego choroby. Przy planowaniu postępowania należy przede wszystkim ustalić, czy pacjent może być leczony z zastosowaniem chemioterapii w dużych dawkach i transplantacji komórek krwiotwórczych, czy kwalifikuje się tylko do leczenia zachowawczego. W przypadkach wątpliwych decyzje podejmuje się z udziałem pacjenta. Należy ocenić ryzyko zabiegu dla pacjenta na podstawie jego stanu biologicznego, wieku, poprzedniego leczenia, jego objawów ubocznych, czasu od ostatniego leczenia i chorób współistniejących. Pomocne mogą tu być punktowe skale ocen chorób współistniejących (np. wg Sorrow 2007). Następnie należy rozważyć zagrożenie ze strony choroby w oparciu o obecność niekorzystnych czynników genetycznych: [del 17p, t(4:14), 13q] i klinicznych: postać i stan zaawansowania szpiczaka, stopień poprzednich odpowiedzi na leczenie, czas od poprzedniej remisji do progresji.

Dla pacjentów w dobrym stanie biologicznym (najczęściej w wieku <65–70 lat) i bez chorób współistniejących należy zaplanować leczenie, które w pierwszym etapie doprowadzi w jak najkrótszym czasie do możliwie najlepszej remisji, a następnie pobrać komórki krwiotwórcze i wykonać procedurę ASCT.

U pacjentów starszych w gorszym stanie biologicznym należy zaplanować leczenie dobrane do stanu pacjenta oraz charakterystyki jego choroby, w szczególności odpowiedzi na poprzednie leczenie. Jest to tzw. leczenie „spersonalizowane”. W miarę możliwości należy umożliwić leczenie w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Czas trwania terapii trzeba dostosować do odpowiedzi na leczenie. W przypadku stosowania bortezomibu lub leków alkilujących należy rozważyć przerwanie terapii po uzyskaniu stabilizacji choroby, aby zminimalizować ryzyko toksyczności.

Pacjenci, którzy mają nawrót o przebiegu indolentnym, mogą być leczeni schematami dwulekowymi (Tab. XV).

W postaci nawrotowej, która wystąpiła >12 miesięcy od pierwszej remisji, można zastosować leczenie takie jak leczenie 1-liniowe.

Do leczenia pozostałych nawrotowych (<12 miesięcy od pierwszej remisji) i opornych postaci szpi-

czaka plazmocytozowego zaleca się programy 3- i 4-lekowe z użyciem nowych leków (np. VTD, VRD, VCD lub VTD-PACE) (Tab. XII).

Kombinacje zawierające lenalidomid są wskazane u chorych z objawami neuropatii o nasileniu co najmniej 2. stopnia w czasie wcześniejszego leczenia.

Programy oparte na bortezomibie powinny być natomiast stosowane w przypadkach upośledzenia funkcji nerek i przy zagrożeniach powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi.

Postępowanie u chorych z nawrotem choroby po transplantacji

U chorych z nawrotem choroby, który wystąpił po 18–24 miesiącach od pierwszej autotransplantacji, procedurę można powtórzyć. Pacjenci powinni otrzymać możliwie najlepsze leczenie z użyciem nowych leków dobranych tak, aby unikać oporności krzyżowej oraz sumowania się działań toksycznych, jeżeli takie wystąpiły wcześniej. Trzeba dążyć do jak najlepszej remisji przed ponownym pobraniem komórek krwiotwórczych i zabiegiem ASCT. Jeśli pacjent ma komórki krwiotwórcze pozostałe i zamrożone po pierwszej mobilizacji, można je wykorzystać do drugiej ASCT.

U chorych dużego ryzyka cytogenetycznego, gdy nawrót wystąpił w krótkim czasie po pierwszej autotransplantacji, należy rozważyć wykonanie transplantacji alogenicznej.

Szpiczak plazmocytozowy pierwotnie oporny na leczenie indukujące

U chorych z pierwotnie oporną chorobą, którzy mogliby być kandydatami do HDT i ASCT (angielskie: *fit*) zaleca się dobranie programu opartego na nowych lekach, który zapewni jak najlepszą remisję, gdyż jej jakość koreluje z lepszymi wynikami po ASCT.

Dla pacjentów z progresywną chorobą w trakcie leczenia indukującego pierwszej linii, którzy mają niekorzystne cechy cytogenetyczne, należy wybrać możliwie najlepsze leczenie, unikając nieefektywnych programów powodujących uszkodzenia nerek, wątroby i polineuropatię. Ważne jest monitorowanie białka Bence-Jonesa w moczu celem uniknięcia uszkodzenia nerek. U pacjentów ze znaczną proteiniurią (>1g/24g) należy unikać stosowania związków platyny.

Poza badaniami klinicznymi, zaleca się aktualnie schematy oparte na bortezomibie, jeśli pacjenci otrzymywali talidomid jako część leczenia indukującego. Jeśli nie otrzymywali wcześniej talidomidu, to wskazane jest podanie CTD, DT-PACE lub innego schematu ze związkami platyny. Mogą one być również zastosowane w fazie mobilizacji. Programy z lenalidomidem są wskazane u pacjentów z zaawansowaną polineuropatią (>2. stopnia).

Pacjenci niekwalifikujący się do leczenia z zastosowaniem ASCT

Choroba, która nie odpowiada na leczenie pierwszoliniowe, może niekiedy być stabilna klinicznie bez progresji przez dłuższy czas. Chorzy w takiej sytuacji nie wymagają leczenia, tylko rozsądnego monitorowania (badania grupy MRC, dane niepublikowane). W razie potrzeby leczenie drugiej linii może być oparte na skojarzeniach, takich jak VMP, jeżeli w pierwszoliniowym leczeniu stosowano CTD. Dla pacjentów nietolerujących talidomidu lub opornych na ten lek, rekomendowane są programy z bortezomibem, a dla chorych z polineuropatią stopnia >2. – z lenalidomidem.

Nowe leki w badaniach

Aktualnie prowadzone są badania kolejnych nowych leków, takich jak: karfilzomib (z grupy inhibitorów proteasomu), pomalidomid (lek immunomodulujący z grupy imidów), inhibitory deacetylazy histonów – vorinostat i panabinostat oraz przeciwciało anty CS-1 – elotuzumab.

Literatura

- Anderson KC, Kyle RA, Rajkumar SV i wsp. Clinically relevant endpoints and New drug approvals for myeloma. *Leukemia* 2008; 22: 231–9.
- Bird JM, Owen RG, D'Sa S i wsp. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma. *BJH* 2011; 154: 32–75.
- Blade J, Rosiñol L. Changing paradigms in the treatment of multiple myeloma *Haematologica* 2009; 94:163–6.
- Badros A, Burger AM, Philip S i wsp. Phase I study of vorinostat in combination with bortezomib for relapsed or refractory multiple myeloma. *Clin Canc Res* 2009; 15: 5250–74.
- Dimopoulos MA, Zervas K, Kouvatseas G i wsp. Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma. *Ann Onc* 2001; 12: 991–5.
- Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A i wsp. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2009a; 23: 2147–52.
- Dimopoulos MA, Spencer A, Attal M, I wsp. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.*, 2007; 357: 2123–32.
- Gertz MA, Lacy MQ, Inwards DJ i wsp. Early harvest and late transplantation as an effective therapeutic strategy in multiple myeloma. *Bone Marrow Transpl* 1999; 23: 221–6.
- Jakubowiak AJ, Richardson PG, Todd M i wsp. Final phase I results of perifosine in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 2010; 116: (abstr. 3064).
- Kumar SK, Blade J, Crowley J i wsp. Outcome of patients with myeloma relapsing after IMiD and bortezomib therapy: A multicenter study from the International Myeloma Foundation Working Group. *Hematologica* 2010; 95(suppl. 2): 151 (abstr. 0367).
- Laubach JP, Mahindra A, Mitsiades CS i wsp. The use of novel agents in the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23: 2222–32.
- Mikhael JR, Belch AR, Prince HM i wsp. High response rate to bortezomib with or without dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: results of a global phase 3b expanded access program *Brit J Haematol* 2009; 144: 169–75.
- Offidani M, Cavallo, Polloni C i wsp. Phase-II of malphalan, thalidomide and prednisone (MPT) combined with oral panobinostat in patients with relapsed/refractory MM. *Haematologica* 2011; 96(suppl.1): 86.
- Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P i wsp. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3892–3901.
- Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM i wsp. Oral melphalan, prednisone and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 2008; 112: 3107–3114.
- Palumbo A, Gay F, Bringhen S i wsp. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone in advanced multiple myeloma. *Ann Oncol* 2008; 19: 1160–58.
- Pineda-Roman M, Zangari M, van Rhee F i wsp. VTD combination therapy with bortezomib–thalidomide–dexamethasone is highly effective in advanced and refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22: 1419–27.
- Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2011 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2011; 86: 57–65.
- Richardson PG, Wolf J, Jakubowiak A i wsp. Perifosine plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma previously treated with bortezomib: results of a multicenter phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4243–49.
- Richardson PG, Xie W, Jagannath S i wsp. Lenalidomide (R), bortezomib (V), and dexamethasone (D) in patients (PTS) with relapsed (REL) and relapsed/refractory (REL/REF) multiple myeloma(MM): efficacy and safety data after 3 years of follow up in multicenter phase II trial. *Haematologica* 2011; 96(suppl.1): 105.
- Terpos E, Kastritis E, Roussou M i wsp. The combination of bortezomib, melphalan dexamethasone and intermittent thalidomide is an effective regimen for relapsed/refractory myeloma and is associated with improvement of abnormal bone metabolism and angiogenesis. *Leukemia* 2008; 22: 2247–5638.
- Weber DM, Chen C, Niesvizky R, i wsp. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med*, 2007; 357: 2133–42.
- van de Donk NW, Lokhorst HM, Dimopoulos M i wsp. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma in the era of novel agents. *Cancer Treat Rev* 2011; 37: 266–83.

Tabela XXIII. Stadia przewlekłej choroby nerek (PChN)

Table XXIII. Stages of chronic renal impairment

Stadium	Charakterystyka wg K/DOQI	Nazwa opisowa	GFR (ml/min)
1	Uszkodzenie nerek z prawidłowym lub zwiększonym GFR	Choroba nerek z prawidłowym GFR (zwykle obecna albuminuria)	≥ 90
2	Uszkodzenie nerek z niewielkim zmniejszeniem GFR	PNN wczesna (utajona)	60–89
3	Umiarkowane zmniejszenie GFR	PNN umiarkowana (wyrównana)	30–59
4	Duże zmniejszenie GFR	PNN ciężka (niewyrównana)	15–29
5	Niewydolność nerek	PNN schyłkowa (mocznica)	< 15 lub leczenie dializami

PNN – przewlekła niewydolność nerek

XI Niewydolność nerek u chorych na szpiczaka

Występowanie

- 20–25% przy zachorowaniu,
- do 50% w czasie trwania choroby,
- 2–3% wymaga hemodializy,
- u chorych z dużą masą guza.

Diagnostyka

U wszystkich chorych na szpiczaka przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie wizyt kontrolnych należy zbadać stężenie kreatyniny, mocznika, kwasu moczowego, elektrolitów w surowicy oraz ocenić GFR (*glomerular filtration rate*) wyliczony w oparciu o wzór MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*). Zaleca się także elektroforezę i immunofiksację próbki moczu uzyskanej ze zbiórki 24-godzinnej. Jeśli białkomocz jest spowodowany łańcuchami lekkimi, biopsja nerki nie jest konieczna. Jeśli występuje białkomocz nieselektywny lub albuminuria, wskazana jest biop-

sja tkanki tłuszczowej z fałdu brzuszego w celu potwierdzenia amyloidozy.

W przypadku niepotwierdzenia (uwaga: wykluczyć jest dość trudno) amyloidozy zaleca się biopsję nerki w celu ustalenia innych przyczyn dysfunkcji nerki, np. choroby depozytowej łańcuchów lekkich, zapalenia kłębków nerkowych niezależnego od szpiczaka lub zmian w przebiegu cukrzycy.

Zgodnie z rekomendacją *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) i *National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality* (K/DOQI) przewlekła niewydolność nerek winna być klasyfikowana w oparciu o GFR, wyliczony wg wzoru MDRD (Tab. XXIII)

U chorych z ostrą dysfunkcją nerek zaleca się klasyfikację niewydolności wg kryteriów RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss, End stage renal disease*) lub AKIN (*Acute Renal Injury Network*) (Tab. XXIV). Należy podkreślić, że kryteria RIFLE nie były badane w grupie chorych na MM z ostrą dysfunkcją nerek, kryteria ustalono na podstawie analizy przeszło 550 000 chorych na ostrą niewydolność nerek spowodowaną innymi czynnikami.

Nowe kryteria oceny poprawy funkcji nerek w przebiegu leczenia MM zostały oparte na analizie współczynnika przepływu nerkowego (Tab. XXV).

Tabela XXIV. Klasyfikacja RIFLE ostrej niewydolności nerek

Table XXIV. RIFLE classification of acute renal impairment

Kategoria	Kryterium GFR	Kryterium diurezy
-----------	---------------	-------------------

kategorie ciężkości

zagrożenie	wzrost kreatyninemii 1,5 raza	< 0,5 ml/kg/h przez 6 h
uszkodzenie	wzrost kreatyninemii 2-krotny	< 0,5 ml/kg/h przez 12 h
niewydolność	wzrost kreatyninemii 3-krotny lub kreatyninemia > 355 μmol/l, gdy nastąpił gwałtowny wzrost o > 44 μmol/l	< 0,3 ml/kg/h przez 24 h lub bezmocz przez 12 h

kategorie rokownicze

utrata czynności	przetrwiała ostra niewydolność nerek – całkowita utrata czynności nerek utrzymująca się > 4 tygodnie	
schyłkowa choroba nerek	schyłkowa niewydolność nerek utrzymująca się > 3 miesiące	

Leczenie chorych z niewydolnością nerek

Leczenie przyczynowe szpiczaka

W terapii chorych na szpiczaka świeżo rozpoznanego i szpiczaka nawrotowego opornego z niewydolnością

Tabela XXV. Kryteria poprawy funkcji nerek

Table XXV. Criteria for renal function recovery

Poprawa	Zmiana klirensu kreatyniny (trwająca co najmniej 2 miesiące)
CRrenal	< 50 ml/min na początku → 60 ml/min
PRrenal	< 15 ml/min na początku → 30–59 ml/min
MRrenal	< 15 ml/min na początku → 15–29 ml/min lub 15–29 ml/min na początku → 30–59 ml/min

CRrenal – całkowita remisja niewydolności nerek; PRrenal – częściowa remisja niewydolności nerek; MRrenal – minimalna remisja niewydolności nerek

nerek leczeniem z wyboru jest stosowanie bortezomibu łącznie z dużymi dawkami deksametazonu.

Zalecany schemat leczenia bortezomibem u chorych na MM z niewydolnością nerek:

- bortezomib 1,3 mg/m² w dniu 1., 4., 8., 11. w cyklach 3-tygodniowych,
- deksametazon 20 mg *p.o.* w dniu podania i dzień po podaniu bortezomibu.

Bortezomib powoduje szybką redukcję nefrotoksycznych łańcuchów lekkich, zmniejsza ekspresję molekuł adhezyjnych, hamuje angiogenezę i procesy naprawy DNA, zmniejsza procesy zapalne w kanałkach nerkowych. Klirens bortezomibu i jego dawkowanie są niezależne od funkcji nerek.

Leczenie bortezomibem w kombinacji z melfalanem i prednizonem lub doksorubicyną i deksametazonem istotnie zwiększa odsetek odpowiedzi leczniczych – powoduje poprawę funkcji nerek u 2/3 chorych. Jest dobrze tolerowany, toksyczność w grupie chorych z niewydolnością nerek i prawidłową funkcją nerek nie różni się.

Leki immunomodulujące

Talidomid nie jest metabolizowany przez nerki, ulega spontanicznej biotransformacji w osoczu, co oznacza, że jego dawka nie wymaga korekcji względem klirensu kreatyniny. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy klirensem talidomidu a funkcją nerek. Aktualnie brak jest dostatecznej liczby badań oceniających korzyści i bezpieczeństwo stosowania talidomidu i dlatego niektórzy autorzy zalecają stosowanie tego leku wyłącznie w ramach badań klinicznych.

Lenalidomid jest w 2/3 dawki eliminowany w postaci niezmienionej przez drogi moczowe zarówno w wyniku filtracji kłębkowej, jak i sekrecji kanalikowej, czas półtrwania wynosi 3–4 godz. Uszkodzenie nerek wpływa na nerkową eliminację lenalidomidu, co powoduje konieczność modyfikacji jego dawki ze względu na klirens kreatyniny (Tab. XXVI). Lenalidomid jest lekiem skutecznym u chorych na szpiczaka z niewydolnością nerek, zwłaszcza ze współistniejącą polineuropatią. Dawka leku musi być modyfikowana w zależności od stopnia niewydolności nerek.

Chemioterapia dużymi dawkami leków i przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych

International Myeloma Working Group (IMWG) rekomenduje stosowanie dużych dawek melfalanu u pacjentów ze szpiczakiem i niewydolnością nerek poniżej 60. roku życia, w dobrym stanie ogólnym, którzy odpowiedzieli na leczenie indukujące remisję. Jako leczenie kondycjonujące u osób z klirensem kreatyniny poniżej 60 ml/min i pacjentów leczonych nerkozastępczo zaleca się zastosowanie melfalanu w dawce 140 mg/m².

Tabela XXVI. Zalecana dawka początkowa lenalidomidu u pacjentów z niewydolnością nerek

Table XXVI. Initial dosage of lenalidomide recommended for patients with renal impairment

Funkcja nerek	Szczyzak plazmocytowy
Lekka niewydolność nerek (80 > Cl _{CR} ≥ 50 ml/min)	25 mg (cała dawka), co 24 h
Średnia niewydolność nerek (30 ≤ Cl _{CR} < 50 ml/min)	10 mg, co 24 h
Ciężka niewydolność nerek (Cl _{CR} < 30 ml/min, nie wymaga dializy)	15 mg, co 48 h
Schyłkowa niewydolność nerek (Cl _{CR} < 30 ml/min, wymaga dializy)	15 mg, 3 razy w tygodniu, po każdej dializie

Eliminacja współistniejących zaburzeń mających wpływ na funkcję nerek i leków nefrotoksycznych

Leczenie wspomagające chorych na MM z niewydolnością nerek winno obejmować:

- nawodnienie – u chorych, u których nie występuje oliguria lub anuria, podaje się płyny dożylnie w ilości pozwalającej na uzyskanie diurezy co najmniej 100 ml/godz. tj. około 2,5 litra/dobę,
- leczenie hiperkalcemii,
- alkalizację moczu poprzez podawanie *Natrium bicarbonatum* i utrzymywanie jego pH >7,
- u chorych z bezmoczem konieczne leczenie nerkozastępcze,
- normalizację stężenia kwasu moczowego – u chorych z hiperurikemią konieczne jest stosowanie allopurinolu, należy jednak pamiętać, że jeżeli GFR jest mniejsze od 20 ml/min, jego dawkę trzeba zmniejszyć,
- kalcytoninę. Ponadto należy pamiętać, że:
- przeciwskazane są niesterydowe leki przeciwzapalne, inhibitory konwertazy i inhibitory receptora angiotensyny II, które zmniejszają przesączanie kłębkowe, oraz aminoglikozydy, środki kontrastujące,
- stosowanie bisfosfonianów u chorych na szpiczaka z niewydolnością nerek winno być uzależnione od GFR i przeciwskazane u chorych z GFR <30 ml/min.

Literatura

- Dimopoulos MA, Alegree A, Stadtmauer EA i wsp. The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function. *Cancer* 2010; 116: 3807–3814.
- Dimopoulos MA, Roussou M, Gavianopoulou M i wsp. Reversibility of renal impairment in patients with multiple myeloma treated with bortezomib based regimens, identification of predictive factors. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009; 9: 302–306.

- Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A i wsp. Renal impairment in patients with multiple myeloma; a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4976–4984.
- Kastritis E, Zervas K, Symeonidis A i wsp. Improved survival of patients with multiple myeloma after the introduction of novel agents and the applicability of the International Staging System (ISS): An analysis of the Greek Myeloma Study Group. *Leukemia* 2009; 23: 1152–1157.
- Kooman JP. Estimation of renal function in patients with chronic kidney disease. *J Magn Reson Imaging* 2009; 30: 1341–1346.
- San Miguel JF, Richardson PG, Sonneveld P i wsp. Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: results from the APEX phase 3 study. *Leukemia* 2008; 22: 842–849.
- Srisawat N, Hoste EE, Kellum JA. Modern classification of acute kidney injury. *Blood Purif* 2010; 29: 300–307.
- Tosi P, Tacchetti P, Zamagni E i wsp. Thalidomide/Dexamethasone induction therapy in newly diagnosed myeloma patients with renal failure. *Clin Lymph Myeloma* 2009; 9(suppl. 12): 3–95.
- Tosi P, Zamagni E, Tacchetti P i wsp. Thalidomide–dexamethasone as induction therapy before autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma and renal insufficiency. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16: 1115–1121.

XII Postępowanie u chorych z polineuropatią po leczeniu talidomidem i bortezomibem

Polineuropatia (PN) wywołana talidomidem i bortezomibem należy do grupy neuropatii indukowanych chemioterapią (CINP; *chemotherapy-induced neuropathy*). Ma charakter toksycznej neuropatii aksonalnej, ze szczególną predylekcją do uszkodzania włókien czuciowych, co ujawnia się zespołem symptomów w postaci parestezji i kurczów mięśniowych. Dominującymi objawami są dolegliwości bólowe, których nasilenie może uniemożliwiać kontynuację leczenia. Termin „ból neuropatyczny” odnosi się więc do bólu spowodowanego lub wywołanego

Tabela XXVII. Stopnie nasilenia polineuropatii czuciowego wg skali sNCI-CTC

Table XXVII. Grading of sensor polineuropathy acc. to sNCI-CTC criteria

Stopień 1	parestezje w wywiadzie lub osłabienie odruchów głębokich w badaniu fizykalnym, ale ww. symptomy i objawy nie mają wpływu na funkcjonowanie
Stopień 2	parestezje w wywiadzie lub osłabienie czucia bólu w badaniu fizykalnym wpływające na funkcjonowanie, ale nie wpływające na dzienną aktywność
Stopień 3	zaburzenia czucia (hipostezja lub parestezje) istotnie zmieniające codzienną aktywność
Stopień 4	stałe i ciężkie zaburzenia czucia w sposób znaczący ograniczające funkcjonowanie

pierwotnym uszkodzeniem lub dysfunkcją układu nerwowego.

Kryteria neuropatii toksycznej czuciowej (sNCI-CTC)

Ocenę toksycznej neuropatii czuciowej przeprowadza się przy użyciu kryteriów sNCI-CTC (*Sensory National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria – v. 3.0*) (Tab. XXVII). Ważnymi kryteriami w ocenie zaawansowania jest związek zaburzeń czucia z funkcjonowaniem i aktywnością dnia codziennego.

Czynniki wpływające na wystąpienie PN:

- choroba: PN występuje u 13% chorych na MM ze świeżym rozpoznaniem i 81% chorych ze szpiczakiem nawrotowym opornym,
- leki: winkrystyna, talidomid, lenalidomid, bortezomib,
- choroby współistniejące np. cukrzyca.

Charakterystyka obrazu klinicznego neuropatii indukowanej talidomidem:

- rozwija się w 1–8 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, zależy od dawki i czasu trwania leczenia,
- ma charakter neuropatii czuciowej lub czuciowo-ruchowej,
- pierwsze objawy w kończynach dolnych, z lokalizacją objawów na obwodzie, z przewagą zmian w kończynach dolnych; nie ma objawów ubytkowych na twarzy i tułowi,
- symptomy: parestezje (drgnięcia, mrowienia), bóle, obniżenie czucia – hipostezja – zawsze pierwsze!
- objawy: niedoczulica oraz zaburzenia progu czucia bólu, temperatury, wibracji (nie zawsze), zaburzenia ruchowe (nie zawsze),
- zaburzenia chodu i objaw Romberga,
- osłabienie lub zniesienie odruchów głębokich, ale brak całkowitej arefleksji,
- symptomy i objawy polineuropatii korelują ze skumulowaną dawką talidomidu.

Charakterystyka obrazu klinicznego neuropatii indukowanej bortezomibem:

- dominacja zaburzeń czucia, ze stopniowym narastaniem ich natężenia do objawów bólowych włącznie; przewaga uszkodzenia włókien cienkich bezmielinowych przewodzących modalności czucia bólu i temperatury (tzw. czucie powierzchniowe) nad uszkodzeniem włókien mielinowych, przewodzących czucie ułożenia ruchu i wibracji (czucie głębokie),
- obecność uszkodzenia włókien ruchowych w niewielkim odsetku pacjentów, zwykle w okresie już rozwiniętych i długotrwale obecnych zaburzeń czucia; objawy deficytu ruchowego przeważnie nie powodują znacznej dysfunkcji ruchowej,

Tabela XXVIII. Modyfikacja leczenia talidomidem w zależności od stopnia nasilenia polineuropatii czuciowej wg skali sNCI-CTC

Table XXVIII. Thalidomide therapy adjustment to severity of sensor polineuropathy acc. to sNCI-CTC criteria

Skala sNCI-CTC	Dawkowanie talidomidu
1° (parestezje, zniesienie odruchów skokowych, bez zaburzeń funkcji i bólu)	Bez zmian dawkowania leku
2° (zaburzenia funkcji bez wpływu na aktywność dnia codziennego)	Redukcja dawki do 50% lub przerwanie leczenia i monitorowanie stanu pacjenta (badanie neurologiczne). Jeżeli nie ma poprawy lub pogłębia się neuropatia, przerwanie leczenia. W przypadku poprawy (stopień 1 neuropatii lub jej wycofanie się) powrót do leczenia – 50% ostatniej dawki, jeżeli korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem powikłań.
3° (wpływ na aktywność dnia codziennego)	Przerwanie leczenia
4° (trwałe objawy dysfunkcji nerwów czuciowych)	Przerwanie leczenia

Tabela XXIX. Modyfikacja leczenia bortezomibem w zależności od stopnia nasilenia polineuropatii czuciowej wg skali sNCI-CTC

Table XXIX. Bortezomibe therapy adjustment to severity of sensor polineuropathy acc. to sNCI-CTC criteria

Skala sNCI-CTC	Dawkowanie bortezomibu
1° (parestezje, zniesienie odruchów skokowych, bez zaburzeń funkcji i bólu)	Bez zmian dawkowania leku
1° z towarzyszącym zespołem bólowym lub 2° (zaburzenia funkcji bez wpływu na aktywność dnia codziennego)	Redukcja dawki do 1 mg/m ²
2° z towarzyszącym zespołem bólowym lub 3° (wpływ na aktywność dnia codziennego)	Wstrzymanie leczenia do czasu ustąpienia objawów neurotoksyczności z następowym włączeniem leku w dawce 0,7 mg/m ² 1× tydzień
4° (trwałe objawy dysfunkcji nerwów czuciowych)	Stałe odstawienie bortezomibu

- incydentalne zaburzenia ze strony układu autonomicznego, najczęściej pod postacią hipotonii ortostatycznej czy zaburzeń naczynioruchowych.

W odróżnieniu od neuropatii talidomidowej, neuropatia indukowana bortezomibem jest w dużym odsetku przypadków odwracalna w wyniku modyfikacji leczenia.

Leczenie polineuropatii – zasady ogólne

- edukacja pacjenta,
- ustalenie stanu neurologicznego na początku terapii i monitorowanie go w czasie leczenia,
- suplementacja witamin, witaminy z grupy B, kwasu foliowego, witaminy E,
- suplementacja aminokwasów (l-karnityna, l-glutamina),
- w przypadku skurczów mięśni suplementacja magnezu, potasu oraz odpowiednia dieta bogato potasowa,
- konsultacja z neurologiem,
- modyfikacja dawki talidomidu i bortezomibu w zależności od stopnia polineuropatii lub zmiana leczenia na schematy oparte na lenalidomidzie.

Leczenie bólu neuropatycznego

W każdym przypadku rozpoznania zespołu bólu neuropatycznego wskazane jest włączenie terapii przeciwbólowej. Większość badań nad skutecznością leczenia farmakologicznego opiera się na wynikach

randomizowanych, prowadzonych z podwójnie ślepą próbą w postherpetycznej neuralgii i bolesnej neuropatii cukrzycowej. Przedstawione poniżej grupy leków stosowane jako leki pierwszego rzutu w bólu neuropatycznym są rekomendowane przez amerykańskie i europejskie Towarzystwa Neurologiczne. Szczegółowe dawkowanie i czas trwania leczenia oraz działania niepożądane zawarto w „Kompedium – neuropatia wywołana bortezomibem u chorych na szpiczaka mnogiego, informacja dla lekarzy” (<http://hematologia.pl>):

- agoniści $\alpha 2\delta$ podjednostek kanałów wapniowych: gabapentyna, pregabalina,
- selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny: duloksetyna, wenlafaksyna,
- trójpierścieniowe leki p. depresyjne (TCA): nortryptylina,
- 5% lidokaina stosowana powierzchniowo (w plastrach); opioidy.

Literatura

Bilińska M, Usnarska-Zubkiewicz L, Dmoszyńska A. Polineuropatia wywołana talidomidem i bortezomibem u chorych na szpiczaka mnogiego, możliwości leczenia bólu neuropatycznego. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej. Współc Onkol 2008; 12: 441–446.

Bilińska M, Usnarska-Zubkiewicz L, Koszewicz M i wsp. Kliniczno-elektrofizjologiczna ocena nerwów obwodowych

- u chorych na szpiczaka mnogiego. *Acta Haematol Pol* 2009; 40: 89–96.
- Cavaletti G, Frigeni B, Lanzani F i wsp. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity assessment: a critical revision of the currently available tools. *Eur J Cancer* 2010; 46: 479–494.
- Mileshkin L, Stark R, Day B i wsp. Development of neuropathy in patients with myeloma treated with thalidomide: Patterns of occurrence and the role of electrophysiologic monitoring. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4507–4514.
- Plasmati R, Pastorelli F, Cavo M i wsp. Neuropathy in multiple myeloma treated with thalidomide. *Neurology* 2007; 69: 573–581.
- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW i wsp. Reversibility of symptomatic peripheral neuropathy with bortezomib in the phase III APEX trial in relapsed multiple myeloma: impact of dose-modification guideline. *Br J Haematol* 2009; 144: 895–903.
- Stillman M, Cata J. Treatment in chemotherapy induced peripheral neuropathy. *Current Pain and Headache* 2006; 10: 279–287.

XIII Profilaktyka powikłań zakrzepowych u chorych leczonych talidomidem i lenalidomidem

Ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyłnej (*venous thromboembolism*; VTE), obejmujące zakrzepicę żył głębokich i zatorowość płucną oraz zakrzepicę tętnic wieńcowych (zawał serca, niestabilna angina), u chorych na szpiczaka jest istotnie większe niż w grupie kontrolnej, niezależnie od sposobu leczenia. Badania Jimenez-Zepeda wykazały, że u chorych na szpiczaka większość epizodów zakrzepowych występuje w ciągu pierwszych 6–12 miesięcy leczenia indukującego remisję.

Czynniki ryzyka zakrzepicy żyłnej

Spowodowane szpiczakiem

- wysokie stężenie białka monoklonalnego, zespół nadlepkoci,
 - produkowane w szpiczaku autoprzeciwciała skierowane przeciw naturalnym antykoagulantom krwi oraz wydzielane przez komórki podścieliska cytokiny, głównie interleukina 6 (IL-6), czynnik martwicy nowotworów (TNF), naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF),
 - u 10% chorych stwierdza się nabytą oporność na aktywne białko C, nie wykazującą związku z obecnością czynnika V Leiden, a związaną prawdopodobnie z powstawaniem autoprzeciwciał przeciw białku C.

Wynikające z indywidualnych predyspozycji:

- otyłość (BMI >30 kg/m²),
- incydenty zakrzepowe w wywiadzie,

- założone dojsście do żyły centralnej lub rozrusznik,
- choroby współistniejące: cukrzyca, choroby serca, przewlekłe choroby nerek, ostre stany zapalne, przebyte zabiegi chirurgiczne i procedury anestezyjologiczne, zaburzenia krzepnięcia krwi niezależnie od szpiczaka, leczenie erytropoetyną.

Wynikające z leczenia przyczynowego szpiczaka:

- stosowanie dużych dawek deksametazonu,
- leczenie talidomidem i lenalidomidem,
- polichemioterapia.

Diagnostyka powikłań zakrzepowych

Badanie ultrasonograficzne metodą Dopplera jest badaniem z wyboru w przypadku podejrzenia zakrzepicy żył głębokich.

Angiografia naczyń płucnych przy użyciu tomografii komputerowej jest wskazana przy podejrzeniu zatorowości płucnej.

Angiografia naczyń płucnych przy użyciu rezonansu jest wskazana jako badanie alternatywne do tomografii komputerowej u chorych z przeciwwskazaniem do podania jodowych środków kontrastujących.

W tabeli XXX przedstawiono profilaktykę zakrzepicy żyłnej wg A. Palumbo i SY Kristinsson u chorych na szpiczaka leczonych talidomidem i/lub lenalidomidem.

Leczenie zakrzepicy żyłnej

Pacjent powinien być pouczony o konieczności poinformowania lekarza, jeżeli wystąpi: zaczerwienienie skóry, ból w kończynach, skrócenie oddechu, kołatanie serca.

Lekiem z wyboru dla pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym i zakrzepicą żylną jest heparyna drobnocząsteczkowa (LMWH; *low molecular weight heparin*). Heparyna powinna być podawana przez minimum 5 dni, następnie należy dołączyć doustny antykoagulant i po osiągnięciu INR 2–3 przez kolejne 2 dni leczenie LMWH należy zakończyć.

U chorych dobrze reagujących na leczenie talidomidem lub lenalidomidem terapię tymi lekami można kontynuować, zabezpieczając chorego podawaniem LMWH lub doustnym koagulantem w czasie całego leczenia.

Literatura

- Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293: 715–22.
- Jiménez-Zepeda VH, Domínguez-Martínez VJ. Acquired activated protein C resistance and thrombosis in multiple myeloma patients. *Thromb J* 2006; 4:11–16.
- Kristinsson SY, Pfeiffer RM, Björkholm M i wsp. Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of unde-

Tabela XXX. Profilaktyka zakrzepicy żyłnej u chorych leczonych talidomidem i/lub lenalidomidem wg A. Palumbo i SY. Kristinsson

Table XXX. Prophylaxis of deep vein thrombosis in patients treated by thalidomide and/or lenalidomide acc. to A. Palumbo and SY. Kristinsson

	Postępowanie
Leczenie szpiczaka Wysokie dawki deksametazonu Antracykliny Chemioterapia wielolekowa	jeżeli talidomid lub lenalidomid jest podawany w wymienionych obok terapiach: heparyna drobnocząsteczkowa lub pełna dawka warfaryny
Chemioterapia jednoflekowa; talidomid lub lenalidomid oraz talidomid/lenalidomid + małe dawki deksametazonu i brak innych czynników ryzyka	kwas acetylosalicylowy 75–150 mg
Indywidualne czynniki ryzyka: Otyłość Wcześniejsze VTE Dojście do żyły centralnej/rozrusznik serca Choroby współistniejące: Choroba serca Przewlekła choroba nerek Cukrzyca Ostra infekcja Unieruchomienie Przebyte zabiegi chirurgiczne i procedury anestezjologiczne Zaburzenia krzepnięcia krwi niezależnie od MM Leczenie erytropoetyną Czynniki ryzyka związane z MM Diagnoza Zespół nadlepkowości krwi	jeżeli nie ma czynników ryzyka lub jest obecny jeden: kwas acetylosalicylowy 75–150 mg jeżeli występują więcej niż dwa czynniki: heparyna drobnocząsteczkowa lub pełna dawka warfaryny (wartość INR 2–3)

terminated significance and multiple myeloma: a population-based study. *Blood* 2010; 115: 4991–4998.

Kristinsson SY. Thrombosis in multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010:437–44.

Rajkumar SV, Dimopoulos MA i wsp. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008; 22: 414–23.

XIV Leczenie wspomagające

Leczenie wspomagające stosowane u chorych na szpiczaka plazmocytozowego 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, jak również w czasie stosowanej chemioterapii i leczenia paliatywnego włącznie. Leczenie wspomagające ma za zadanie znacząco poprawić jakość życia chorym, co pozwoli im na lepsze funkcjonowanie z chorobą nowotworową w społeczeństwie.

Niedokrwistość (stężenie hemoglobiny <12,0 g/dl) należy do częstych objawów towarzyszących szpiczakowi plazmocytozowemu. W badaniu ECAS (European Cancer Anaemia Survey) stwierdzono występowanie niedokrwistości u 85% pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozowym. 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.

Należy pamiętać, że u większości pacjentów na MM obserwuje się normalizację stężenia hemoglobiny w czasie skutecznie stosowanej chemioterapii. Standardowym sposobem leczenia niedokrwistości w szpiczaku plazmocytozowym są transfuzje koncentratów krwinek czerwonych (KKCz) oraz stosowanie czynników stymulujących erytropoezę (*erythropoiesis-stimulating agents*; ESA).

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

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 (2008) i EORTC (2007) do stosowania ESA w leczeniu niedokrwistości towarzyszącej chorobom nowotworowym:

- W przypadku wystąpienia niedokrwistości niezbędne jest przeprowadzenie dokładnego wywiadu chorobowego, badania przedmiotowego pacjenta oraz wykonanie badań biochemicznych mających ustalić przyczyny anemii. Niezbędne jest ustalenie chorób towarzyszących, ze szczególnym uwzględnieniem choroby niedokrwiennej serca, niewydolności krążenia, chorób płuc, niewydolności nerek, jak również ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych. Do najważniejszych czynników ryzyka wystąpienia choroby zatorowo-zakrzepowej u pacjentów ze szpiczakiem zalicza się: unieruchomienie chorego, leczenie chirurgiczne, leczenie talidomidem, lenalidomidem, doksorubicyną lub deksametazonem.
- Stosowanie czynników stymulujących erytropoezę wg ASCO/ASH jest zalecane u pacjentów z niedokrwistością związaną z chemioterapią lub chemioradioterapią, gdy stężenie hemoglobiny (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

Tabela XXXI. Zalecenia FDA dotyczące leczenia ESA u pacjentów z chorobami nowotworowymi i towarzyszącą niedokrwistością związaną z chemioterapią

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

Czynnik stymulujący erytropoezę	Dawkowanie ESA	Przy braku odpowiedzi*
Epoetyna α	40 000 j.m. 1 \times w tygodniu s.c.	\uparrow do 60 000 j.m. 1 \times w tygodniu s.c.
Epoetyna β	30 000 j.m. 1 \times w tygodniu s.c.	\uparrow do 60 000 j.m. 1 \times w tygodniu s.c.
Darbepoetyna α	6,25 μ g/kg m.c. 1 \times na 3 tygodnie s.c.	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.

sercowo-płucnej 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 określonych wskazaniach klinicznych.
- Według ASCO/ASH zaleca się ekwiwalentne stosowanie epoetyny α (epoetyna β nie jest komercyjnie dostępna w USA) lub darbepoetyny α .
- Dawkowanie ESA wg FDA przedstawiono w tabeli XXXI.
- 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.
- Przy braku odpowiedzi na leczenie ESA, gdy nastąpi 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 polecają eskalacji dawek ESA, gdyż nie ma przekonujących dowodów na skuteczność tego typu postępowania. Podwyższenie dawki zalecane jest zaś przez FDA, jak przedstawiono w tabeli XXXI.
- U chorych, u których uzyskano zwiększenie stężenia hemoglobiny do około 12 g/dl, należy stosować leczenie podtrzymujące za pomocą najmniejszej skutecznej dawki lub przez zmniejszenie dawki i wydłużenie odstępów podawania ESA.
- Preparaty żelaza nie powinny być podawane rutynowo, lecz ich stosowanie zastrzeżone jest jedynie dla chorych z bezwzględny lub czynnościowym niedoborem żelaza (ferrytyna < 100 ng/ml, Tsat $< 15\%$). Wykazano również, iż jedynie dożylna suplementacja żelaza wpływa na skuteczność leczenia 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 czerwonekrwinkową. Niedokrwistość czysto czerwonekrwinkowa związana jest z obecnością autoprzeciwciał skierowanych przeciwko epoetynie, przy czym może być również niszczone endogenna erytropoetyna.

Powikłania infekcyjne

Zaburzenia odporności w szpiczaku plazmocytowym są związane zarówno z samą chorobą, jak i terapią przeciwnowotworową. Przyczyną zaburzeń odporności jest:

- 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,
- neutropenia, która może być wynikiem stosowanej chemioterapii, jak i nowych leków, takich jak: talidomid, lenalidomid czy bortezomib,
- zwiększenie ryzyka zakażeń grzybiczych i zakażenia *Pneumocystis carinii* w czasie leczenia dużymi dawkami sterydów.

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

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

Profilaktyka powikłań infekcyjnych obejmuje:

- Szczepienia przeciwko grypie, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* są zalecane, ale nie gwarantują dostatecznej skuteczności u większości chorych.

- Profilaktyczne stosowanie immunoglobulin nie jest zalecane rutynowo, ale może być skuteczne u części chorych z ciężkimi, nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi i niedoborem Ig poliklonalnych.
- Profilaktyczne stosowanie acyklowiru zaleca się u chorych leczonych bortezomibem, po transplatacji i u pacjentów z nawracającymi infekcjami wirusem opryszczki.

Leczenie bólu

Ból jest jednym z najczęściej występujących objawów, towarzyszy zarówno na początku choroby, jak i w kolejnych jej nawrotach. Objaw ten może być związany głównie z destrukcją tkanki kostnej czy naciekiem nerwów, jak również polineuropatią w przebiegu leczenia talidomidem lub bortezomibem.

Ocena bólu powinna być oparta na 10-stopniowej numerycznej skali bólu (*numerical rating scale*; NRS). Redukcja o 2 stopnie i więcej jest odczuwana przez pacjenta jako znacząca. W przypadku braku poprawy chory powinien być skierowany do specjalisty w Poradni Leczenia Bólu. Bóle o charakterze neuropatycznym ocenia się wg jednej z wielu stosowanych skal, np.: LANSS, NPS, DN4 czy PAIN DETECT.

Obecne rozumienie mechanizmów bólu nowotworowego, jak i działania leków przeciwbólowych, skłania do stosowania kombinowanej terapii obejmującej opioidy, blokery kanału wapniowego, sodowego, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne czy inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (SNRI). Należy pamiętać, że nowoczesne podejście do leczenia bólu u chorych na MM obejmuje również stosowanie bisfosfonianów, radioterapii i leczenia ortopedycznego (przezskórna werrebroplastyka i kyfoplastyka balonowa, ortopedyczne zespolenia kręgosłupa i kości długich).

Leczenie farmakologiczne bólu

- Paracetamol może być stosowany w dawkach 1 g co 6 h przy nieznacznym natężeniu bólu.
- Niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ) nie powinny być stosowane przewlekłe u chorych na MM, z uwagi na możliwość wystąpienia lub pogłębienia uszkodzenia nerek.
- W przypadku występowania przewlekłego, łagodnego do umiarkowanego bólu (<5/10 w skali numerycznej) zaleca się stosowanie doustnego tramadolu lub kodeiny.
- W przypadku występowania przewlekłego umiarkowanego ciężkiego bólu zaleca się stosowanie fentanylu lub buprenorfiny w plastrach przezskórnych, które są dobrze tolerowane przez chorych.

- W przypadku występowania ostrego ciężkiego bólu (>6/10) zaleca się stosowanie podskórne morfiny w celu uzyskania szybkiej kontroli bólu.
- 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

- Ból neuropatyczny powinien być oceniany i kontrolowany przez specjalistę neurologa.
- W leczeniu bólu neuropatycznego zaleca się stosowanie kilku leków z grupy blokerów kanału wapniowego, sodowego i SNRI.
- W przypadku wystąpienia bólu neuropatycznego, jako działania niepożądanego w czasie leczenia cytostatykami neurotoksycznymi (np.: talidomid, bortezomib) zaleca się odstawienie leku.

Leczenie choroby kostnej

Chorobą kostną w przebiegu szpiczaka plazmocytowego nazywa się heterogeny zespół powikłań kostnych, wśród których dominują ogniska osteolityczne, złamania patologiczne kości oraz uogólniona osteopenia. Przy szczegółowo prowadzonej diagnostyce obrazowej zmiany kostne wykrywa się u 80–90% pacjentów z objawowym szpiczakiem plazmocytowym. 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 przypadku złamań kompresyjnych kręgosłupa zaleca się rozważenie chirurgicznych metod rekonstrukcji kostnej, werrebroplastyki lub kyfoplastyki, po konsultacji ortopedycznej i neurochirurgicznej. Wszystkie leki przeciwnowotworowe stosowane u chorych na szpiczaka plazmocytowego pośrednio lub bezpośrednio hamują nadmierną aktywność osteoklastów, jednak wyłącznie bortezomib wykazuje dodatkowy efekt stymulujący osteoblasty zarówno w badaniach *in vitro*, jak i *in vivo*, co indukuje odbudowę kostną.

Grupą leków o najbardziej udokumentowanym działaniu profilaktycznym, opóźniającym wystąpienie oraz redukującym liczbę powikłań kostnych, są bisfosfoniany. Zaleca się rozpoczęcie leczenia bisfosfonianami drogą dożylną u wszystkich chorych, u których stosuje się chemioterapię szpiczaka plazmocytowego. Czas trwania leczenia bisfosfonianami nie jest dokładnie ustalony, ale najczęściej przyjmuje się okres dwóch lat z możliwością rozważenia dłuższego

leczenia w przypadku aktywnych zmian kostnych. W sytuacji nawrotu choroby wskazane jest ponowne wdrożenie terapii bisfosfonianami.

Ze względu na brak wystarczających danych obecnie nie zaleca się rutynowego stosowania bisfosfonianów u chorych ze szpiczakiem niewymagającym chemioterapii (MGUS i tłący się szpiczak plazmocytowy).

Kwas kłodronowy powinien być stosowany tylko w przypadku, gdy brak jest możliwości stosowania leczenia dożylnego kwasem zoledronowym lub pamidronowym. Podczas terapii kwasem zoledronowym zalecana jest doustna substytucja wapnia i witaminy D. W przypadku stosowania kwasu pamidronowego można zrezygnować z tej suplementacji, natomiast jeśli chodzi o kwas kłodronowy, takie postępowanie jest niewskazane, gdyż może zmniejszać wchłanianie doustnego 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, przestrzeganie higieny jamy ustnej oraz unikanie większych zabiegów stomatologicznych.

Stosuje się następujące bisfosfoniany:

- kwas pamidronowy 30–90 mg *i.v.* co 4 tygodnie,
- kwas zoledronowy 4 mg *i.v.* co 4 tygodnie,
- kwas kłodronowy 1600 mg/dz (2 × 800 mg) *p.o. à la longue*, zalecany u pacjentów, którzy nie mogą przyjmować bisfosfonianów dożylnie,

Przed rozpoczęciem terapii bisfosfonianami w celu prewencji osteonekrozy szczęki należy:

- ocenić i wyleczyć przez lekarza stomatologa wszystkie ogniska próchnicy zębów,
- stosować profilaktykę antybiotykową w przypadku zabiegów stomatologicznych,
- wstrzymać terapię bisfosfonianami przed i 2 miesiące po inwazyjnych zabiegach stomatologicznych.

Leczenie hiperkalcemii

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

Postępowanie lecznicze w hiperkalcemii powinno obejmować następujące działania:

- wlew 0,9% NaCl w ilości uzależnionej od stanu nawodnienia pacjenta; w hiperkalcemii przewlekłej – doustne przyjmowanie płynów 3–4 l/dziennie; diureza powinna być utrzymana na poziomie 150–200 ml/godz.; wyrównanie współistniejących zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej,

- ostrożne stosowanie furosemidu – w przypadkach gdy bilans wodny jest dodatni lub nie udało się uzyskać wystarczającej diurezy,
- kwas zoledronowy w dawce 4 mg *i.v.* wlew 15 min (lub inny bisfosfonian dożylny),
- 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),
- glikokortykosterydy:
 - 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 m.c./godz. albo podskórnie lub domięśniowo w dawce 100 j.m. 2–4 razy w ciągu doby,
 - hemodializa lub dializa otrzewnowa.

Literatura

- Aapro MS, Link H. September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents. *Oncologist* 2008; 13(Suppl 3): 33–6.
- Birgegård G. Managing anemia in lymphoma and multiple myeloma. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4: 527–39.
- Delforge M, Terpos E, Richardson PG i wsp. Fewer bone disease events, improvement in boneremodeling, and evidence of bone healing with bortezomib plusmelphalan-prednisone vs. melphalan-prednisone in the phase III VISTA trial in multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2011; 86: 372–84.
- Dimopoulos MA, Rosinol L, Blade J i wsp. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22: 1485–1493.
- 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.
- Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA i wsp. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008; 22: 414–423.
- Snowden JA, Ahmedzai S, Ashcroft J i wsp. *Guidelines for supportive care in myeloma* – British Committee for Standards in Haematology in conjunction with the UK Myeloma Forum, 2012.
- Dmoszyńska A (red.) Szpiczak mnogi, ANmedia, Warszawa 2009, s. 291–304.
- Terpos E, Sezer O, Croucher PI i wsp. European Myeloma Network. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Ann Oncol* 2009; 20: 1303–17.

XV Leczenie paliatywne

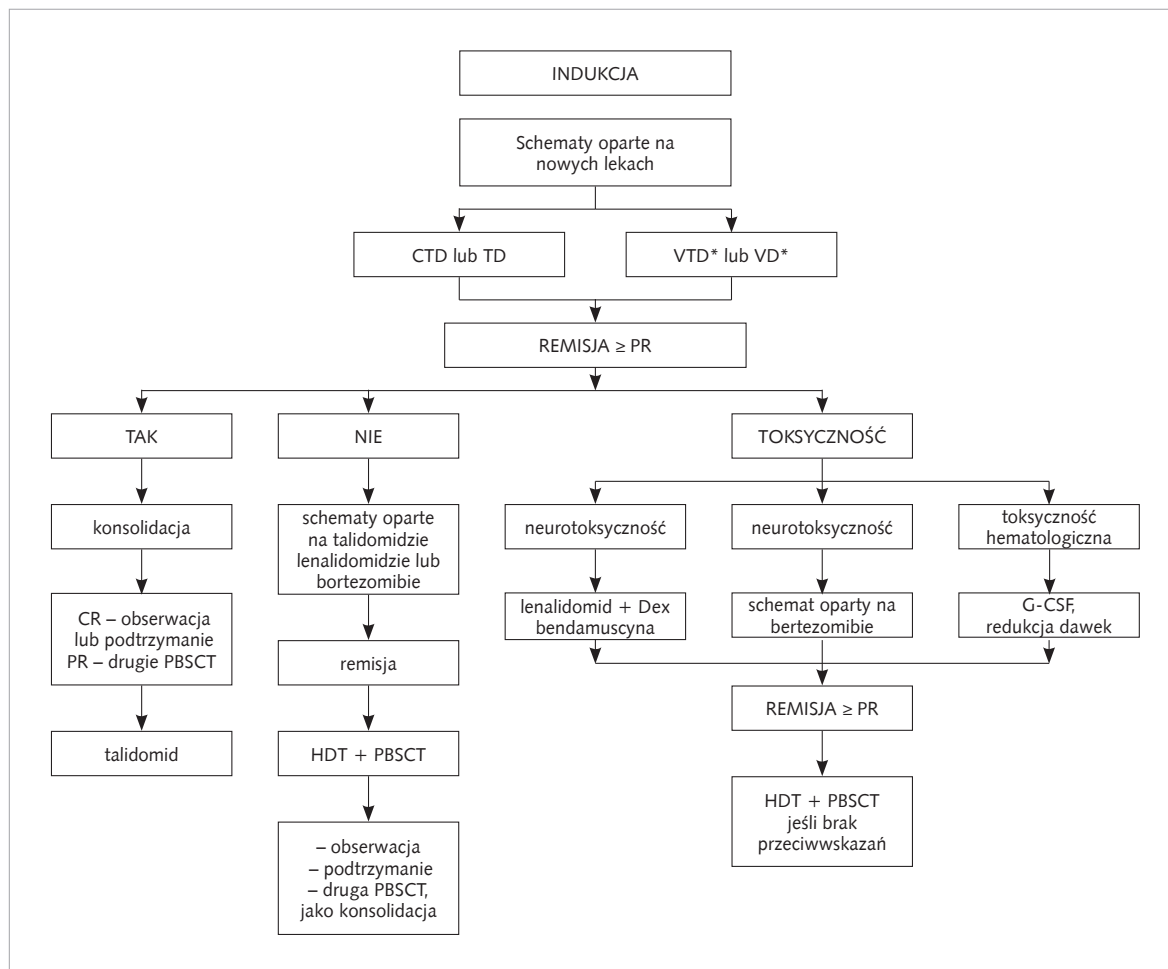
Chorzy z tłącą bądź asymptotyczną postacią szpiczaka (~15%) mogą być obserwowani do czasu progresji choroby, która może nastąpić po miesiącach lub latach. Nerozpoczęcie leczenia pozwoli uniknąć przez pewien czas objawów toksycznych związanych z terapią. W ostatnich latach rozważa się dla tej grupy chorych mniej toksyczne leczenie, 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 cyklofosfamidem bądź małymi dawkami innych leków. W tabeli XXXII przedstawiono zalecane dawki leków w zależności od wieku pacjenta.

Tabela XXXII. Zalecane dawki leków w zależności od wieku pacjenta

Table XXXII. Recommendation for dosage adjustment considering patient age

Nazwa leku	Chorzy w wieku 65–70 lat	Chorzy > 75. r. ż.	Dalsza redukcja dawki
Deksametazon (dawka tygodniowa)	40 mg	20 mg	10 mg
Melfalan (1.–4. dnia)	0,25 mg/kg	0,18 mg/kg	0,13 mg/kg
Talidomid (dawka dobowa)	200 mg	100 mg	50 mg
Lenalidomid (dawka dobowa)	25 mg	15 mg	10 mg
Bortezomib	1,3 mg/m ² 2 × w tygodniu	1,3 mg/m ² 1 × w tygodniu	1,0 mg/m ² 1 × w tygodniu



Ryc. 3. Algorytm postępowania terapeutycznego u chorych kwalifikujących się do chemioterapii dużymi dawkami (HDT) i PBSCT *schematy dla chorych z niewydolnością nerek lub/i niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi stosowane w Europie

Fig. 3. Treatment algorithm for patients eligible for high-dose therapy (HDT) and PBSCT. *schemes for patients with renal insufficiency and/or adverse prognostic factors recommended in Europe

Zasady leczenia – podsumowanie

W postaciach objawowych leczenie przeciwnowotworowe rozpoczynamy bezpośrednio po ustaleniu rozpoznania.

- W postaciach bezobjawowych możliwe jest opóźnienie wprowadzenia leczenia ok. 2–3 miesiące lub do czasu progresji choroby.
- Chorzy poniżej 70. roku życia powinni być rozpatrzeni jako kandydaci do leczenia dużymi dawkami melfalanu i transplantacji. Leczenie indukujące powinno być oparte na schematach zawierających nowe leki, takie jak: talidomid lub bortezomib.
- Chorzy z objawami niewydolności nerek powinni w leczeniu pierwszoliniowym otrzymać schemat bazujący na bortezomibie.
- Chorzy w wieku powyżej 70. roku życia, którzy nie kwalifikują się do leczenia HDT i ASCT, powinni otrzymać leczenie wg schematów opartych na talidomidzie lub bortezomibie.
- Chorzy z oporną na leczenie bądź nawrotową postacią choroby powinni otrzymywać lenalidomid w skojarzeniu z kortykosteroidami.
- Chorzy nie tolerujący talidomidu bądź oporni na leczenie schematem zawierającym ten lek powinni

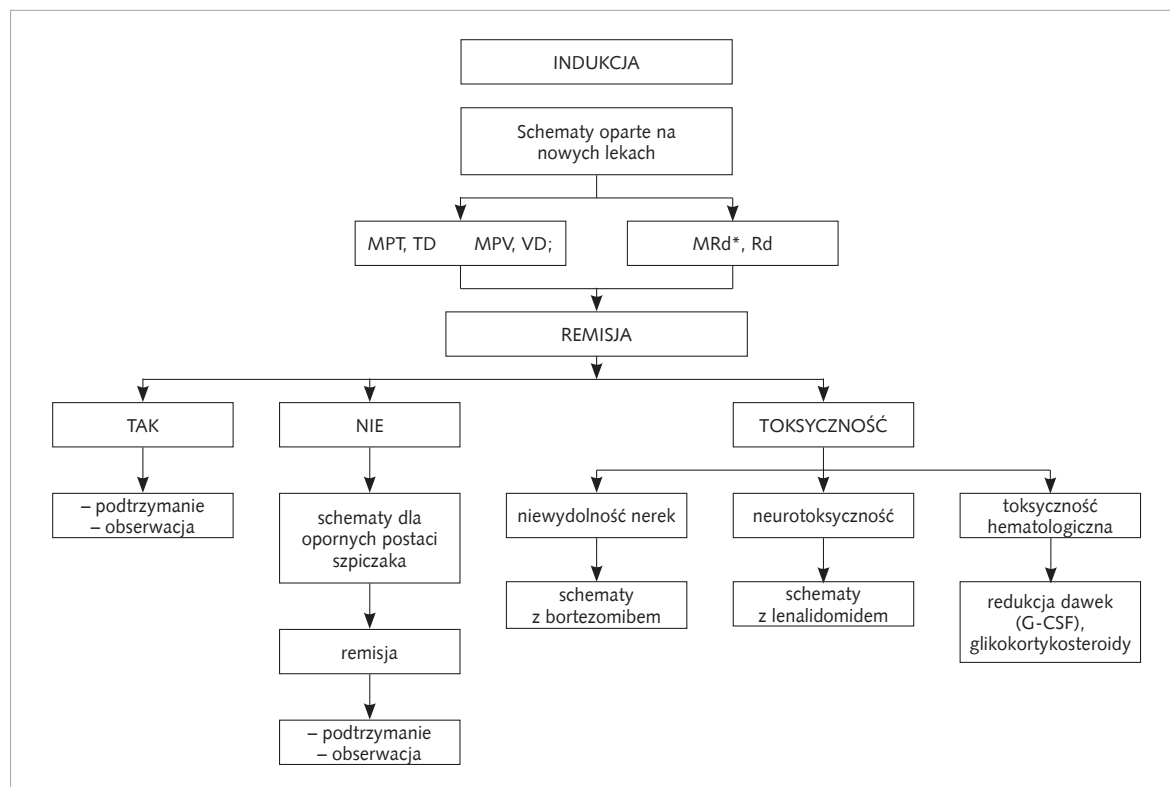
otrzymać leczenie zawierające w swoim schemacie bortezomib lub lenalidomid.

- Chorzy z objawami polineuropatii o nasileniu $\geq 2^\circ$, według WHO, powinni otrzymać leczenie bazujące na lenalidomidzie.
- Terapia chorych z nawrotem choroby powinna uwzględniać toksyczność po poprzednim leczeniu oraz czas trwania uzyskanej wcześniej remisji.
- Alogeniczna transplantacja szpiku nie jest zalecaną metodą leczniczą z uwagi na dużą śmiertelność okołoprzeszczepową: 15–30%.

Algorytmy leczenia szpiczaka plazmocytozowego przedstawiono na rycinach 3, 4 i 5.

Literatura

- Mehta J, Cavo M, Singhal S. How I treat elderly patients with myeloma. *Blood* 2010; 116: 2215–23.
- Prommer EE. Palliative oncology: thalidomide. *Am J Hosp Palliat Care* 2010; 27: 198–204.
- Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J i wsp. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *Br J Haematol* 2011; 154: 76–103.

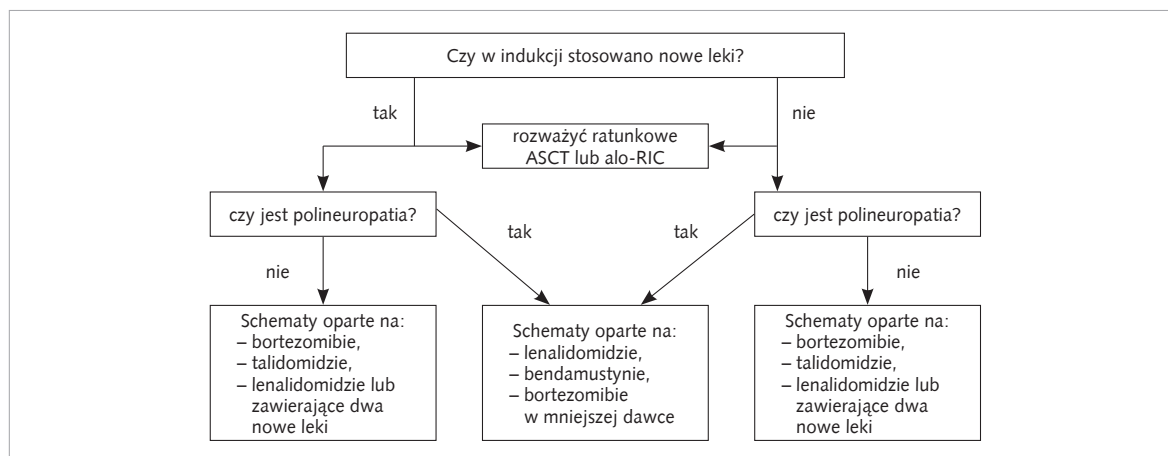


Ryc. 4. Algorytm postępowania leczniczego u chorych niekwalifikujących się do HDT i PBSCT

*schematy stosowane w Stanach Zjednoczonych

Fig. 4. Treatment algorithm for patients not eligible for high-dose therapy (HDT) and PBSCT

*schemes used in USA



Ryc. 5. Algorytm leczenia opornych/nawrotowych postaci szpiczaka. **UWAGA:** Jeśli nawrót nastąpił po upływie >12 miesięcy, można powtórzyć leczenie I linii. W przypadku uzyskanie krótkiej remisji (<12 miesięcy) zastosować kombinacje zawierające dwa nowe leki oraz kortykosterydy.

Fig. 5. Treatment algorithm for relapsed/refractory plasma cell myeloma. Remarks: If relapse occurred later than 12 month, the first-line treatment could be repeated. In case of short response (<12 months) the therapy should be based on two new-class drugs plus corticosteroids.

XVI Zalecenia terapeutyczne dotyczące innych dyskracji plazmocytowych

Pierwotna układowa amyloidoza łańcuchów lekkich (AL)

Wstęp

Pierwotna układowa amyloidoza łańcuchów lekkich (AL) jest chorobą nowotworową należąca do dyskracji plazmocytów, w której nowotworowy klon komórek wytwarza białko będące fragmentem lub całym łańcuchem lekkim immunoglobuliny. Białko to daje początek włóknikom amyloidowym przyjmującym strukturę białkową typu fałdów β , które, odkładając się pozakomórkowo w tkankach i narządach, powodują upośledzenie ich funkcji. Klonalność plazmocytów w AL jest związana z zaburzeniem regulacji ich proliferacji i apoptozy, a także zaburzeniami metabolizmu degradacji białek. Pierwotna układowa amyloidoza łańcuchów lekkich może rozwinąć się wtórnie do klonalnego rozrostu limfocytów B, w których wy-

tworzane białko pierwotnie nie przyjmuje struktury fałdów β . Najczęściej AL związana jest ze szpiczakiem plazmocytowym (10–15%), rzadziej z makroglobulinemią Waldenströma (MW). Rozwój AL może zarówno poprzedzać rozwój objawowego SzP (0,4%), jak i rozwijać się w trakcie jego trwania (6%).

Epidemiologia AL

Częstość występowania AL na podstawie danych z ośrodków i doniesień zagranicznych określana jest na 8–10 nowych przypadków/1 mln osób/rok. Nie ma danych oceniających zachorowalność na AL w Polsce. Przyjmując, że zachorowalność ta jest porównywalna z obserwowaną w innych krajach, w ciągu roku należy spodziewać się w Polsce około 300 nowych przypadków AL. Średnia wieku chorych na AL w chwili rozpoznania wynosi 63 lata. Około 90% przypadków stanowią chorzy po 50. roku życia, a jedynie 2% chorych w chwili rozpoznania ma mniej niż 40 lat. Mediana całkowitego przeżycia OS

Tabela XXXIII. Klasyfikacja amyloidozy

Table XXXIII. Classification of amyloidosis

Typ amyloidozy	Klasyfikacja	Podstawowe kryterium
Pierwotna układowa amyloidoza łańcuchów lekkich (AL)	Pierwotna, łącznie z SzP	Obecność łańcucha lekkiego κ lub λ
Wtórna amyloidoza (AA)		Obecność białka A
Rodzinna amyloidoza (AF)	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropatyczna • Kardiopatyczna • Nefropatyczna 	Mutacja transtyretyny (prealbuminy) Mutacja transtyretyny (prealbuminy) Białko A
Starcza układowa amyloidoza (AS)	Starcza sercowa	
Amyloidoza w przebiegu dializoterapii (AD)	Zmiany stawowe	Brak mutacji transtyretyny (prealbuminy) β_2 -mikroglobulina

Tabela XXXIV. Typy białek tworzących włókna amyloidowe w poszczególnych typach układowych amyloidoz

Table XXXIV. Proteins forming amyloid fibers in subsequent types of systemic amyloidosis

Typy układowej amyloidozy	Typy białek tworzących włókna amyloidowe				
	Czerwień Kongo	łańcuch lekki κ lub λ	Amyloid A (surowica)	β_2 -mikroglobulina	Transtyretyna (prealbumina)
Pierwotna (AL.)	+	+	-	-	-
Wtórna (AA)	+	-	+	-	-
Rodzinna Gorączka Śródziemnomorska (FMF)	+	-	+	-	-
Związana z przewlekłą hemodializą	+	-	-	+	-
Rodzinna amyloidoz (AF)	+	-	-	-	+
Starcza amyloidoz (AS)	+	-	-	-	+

nieleczonych chorych wynosi 12 miesięcy, natomiast leczonych – 2 lata.

Pierwotna układowa AL jest najczęstszą postacią amyloidoz i stanowi 83% wszystkich amyloidoz. Amyloidoz rodzinna, wtórna i starcza stanowią łącznie mniej niż 10% wszystkich przypadków amyloidoz. W tabeli XXXIII przedstawiono klasyfikację amyloidoz.

Poza amyloidozą układową rozpoznaje się amyloidozę zlokalizowaną (AZ), która stanowi 8% wszystkich postaci amyloidoz. W tym typie amyloidoz odkładanie amyloidu jest ograniczone zazwyczaj do jednego układu i nie ulega przemianie w postaci układową. W tej postaci amyloidoz amyloid składa się co prawda z włókien łańcucha lekkiego immunoglobuliny, ale nie stwierdza się obecności białka monoklonalnego w surowicy i/lub moczu. W AZ amyloid najczęściej jest stwierdzany w drogach oddechowych, układzie moczowo-płciowym, przewodzie pokarmowym i skórze. W tabeli XXXIV zestawiono układowe amyloidoz wraz z białkami tworzącymi włókna amyloidowe.

Objawy kliniczne i badania diagnostyczne w rozpoznaniu i ocenie skuteczności leczenia chorych na pierwotną układową amyloidozę łańcuchów lekkich

Standardem w diagnostyce chorych na AL powinna być ocena zajęcia narządów wewnętrznych w chwili rozpoznania oraz po zastosowanym leczeniu. Największe znaczenie rokownicze ma stwierdzenie obecności amyloidu w mięśniu serca.

W przypadku stwierdzenia amyloidu w materiale biopsyjnym chory powinien mieć wykonane badania identyfikujące białko prekursorowe, a także ocenę zajęcia narządowego. Do niezbędnych badań diagnostycznych poza wynikiem biopsji tkankowej zalicza się badanie białka monoklonalnego w surowicy i w moczu, badanie histopatologiczne, cytologiczne i immunofenotypu komórek szpiku kostnego

(CD138⁺), w tym barwienie czerwiecią Kongo w poszukiwaniu amyloidu. W ostatnich latach podstawowym badaniem potwierdzającym rozpoznanie amyloidoz AL stało się badanie FLC w surowicy. U wielu chorych nie wykrywa się obecności krążącej monoklonalnej immunoglobuliny w surowicy, w związku z tym badanie immunofiksacji białek surowicy i moczu ma ograniczoną wartość diagnostyczną.

Standardem w diagnostyce chorych na AL powinna być ocena zajęcia narządów wewnętrznych w chwili rozpoznania oraz po zastosowanym leczeniu. Największe znaczenie rokownicze ma stwierdzenie obecności amyloidu w mięśniu serca.

W badaniu echokardiograficznym stwierdza się przerost lewej komory serca (nie będący następstwem nadciśnienia tętniczego), a w badaniu elektrokardiograficznym stwierdzany jest niski woltaż zespołów QRS. Czułymi biochemicznymi wskaźnikami zajęcia serca są stężenia troponin (I lub T) i BNP (*Brain Natriuretic Peptide*) lub NT-proBNP (*N-terminal-proBNP*). Podwyższone stężenia tych parametrów mają znaczenie prognostyczne co do przeżycia chorych na AL. W zależności od stężeń troponiny i NT-proBNP stwierdzono różnice w przeżyciu chorych na AL. Poza zajęciem serca najczęściej dochodzi do odkładania amyloidu w nerkach, wątrobie, naczyniach.

W badaniu fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) najczęściej stwierdza się trisomię chromosomu 11q, trisomię chromosomu 1q, a także t(4;14), t(11;14), del13q i del17p. Za zmianę niekorzystną rokowniczo uważana jest t(11;14). W tabeli XXXV przedstawiono kryteria rozpoznania AL, natomiast w tabeli XXXVI zestawiono kryteria odpowiedzi hematologicznej na leczenie AL.

Cel i metody leczenia chorych na pierwotną układową amyloidozę łańcuchów lekkich

Skuteczność obecnie stosowanego leczenia chorych na AL jest w dalszym ciągu niezadowolająca. W grupie chorych, u których AL rozpoznano w latach 1997–

Tabela XXXV. Kryteria rozpoznania pierwotnej układowej amyloidozy łańcuchów lekkich i zespołu POEMS

Table XXXV. Diagnostic criteria for primary systemic light-chain amyloidosis and POEMS syndrome

Choroba	Definicja choroby	Piśmiennictwo
Pierwotna układowa amyloidoza łańcuchów lekkich	<p>Wszystkie cztery kryteria muszą być spełnione</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Obecność nieprawidłowości wtórnych do odkładania amyloidu (jak zajęcie nerek, wątroby, serca, przewodu pokarmowego i obwodowego układu nerwowego) 2. Potwierdzenie obecności amyloidu barwieniem czerwienią Kongo w biopsji tkankowej (tkanka tłuszczowa, szpik kostny) lub w biopsji narządowej 3. Potwierdzenie obecności łańcuchów lekkich immunoglobulin 4. Potwierdzenie dyskrazji plazmocytów (białko monoklonalne w surowicy lub moczu, nieprawidłowy stosunek łańcuchów lekkich, obecność klonalnych plazmocytów w szpiku kostnym) <p>Okolo 2–3% chorych na układową amyloidozę łańcuchów lekkich nie spełnia wymaganych kryteriów rozpoznania</p>	Kyle i wsp., 2009; Rajkumar i wsp., 2011
Zespół POEMS	<p>Wszystkie cztery kryteria muszą być spełnione</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Obecność białka monoklonalnego (surowica i/lub mocz), najczęściej łańcuch lekki typu lambda 2. Polineuropatia obwodowa 3. Obecność co najmniej jednego dużego kryterium: <ul style="list-style-type: none"> • zmiany osteosklerotyczne w układzie kostnym, • choroba Castlemana • wysokie stężenie VEGF 4. Obecność co najmniej jednego małego kryterium: <ul style="list-style-type: none"> • powiększenie narządów wewnętrznych (wątroba, śledziona, węzły chłonne) • płyn w opłucnej, wodobrzusze, obrzęki • zaburzenia wydzielania gruczołów dokrewnych (nadnercza, gruczoł tarczowy, przytarczyce, 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 	Kyle i wsp., 2009; Dispenziera i wsp., 2003; Dispenziera i wsp., 2007; Rajkumar i wsp., 2011

–2006, pięć lat od rozpoznania przeżyło 28% chorych. Są to wyniki zdecydowanie gorsze niż stwierdzane u chorych na szpiczaka rozpoznanego w tym samym czasie, z których pięć lat od rozpoznania przeżyło ponad 40%.

Standardową metodą leczenia pierwszej linii chorych na AL jest melfalan w dużych dawkach wspomagany przeszczepieniem autologicznych komórek macierzystych. Ten sposób leczenia, co prawda, pozwala uzyskać przeżycie dłuższe niż 10 lat, szczególnie w odniesieniu do chorych, którzy uzyskali CR hematologiczną, ale jest możliwy do zastosowania jedynie u 25% chorych na AL. Natomiast standardem leczenia pierwszej linii chorych na AL niekwalifikowanych do transplantacji jest melfalan stosowany w skojarzeniu z deksametazonem. Remisję hematologiczną uzyskuje się u 67% chorych, w tym CR u 33% chorych. Odpowiedź narządową uzyskuje ok. 50% chorych. Mediana PFS wynosi 3,8 roku, a OS 5,1 roku.

Optymalny sposób leczenia AL pozostaje nieznany, a obecnie uzyskiwane wyniki leczenia AL wymagają dalszych badań klinicznych szczególnie z zastosowaniem leków immunomodulujących.

Zespół POEMS

Wstęp

W 1956 r. Crow po raz pierwszy opisał zespół objawów, który pierwotnie został nazwany zespołem Crowa-Fucose'a, a od 1980 r. jest określany akronimem opartym na skojarzeniu występujących objawów tj. **p**olineuropatii, **p**owiększenia narządów wewnętrznych (**o**rganomegalia), **a**zburzeń **e**ndokrynych, **a**łka **m**onoklonalnego i zmian **s**kórnych.

Patogeneza zespołu POEMS

Patogeneza tej choroby jest złożona i nie do końca poznana. Punktem wyjściowym musi być mutacja komórki plazmatycznej wytwarzającej łańcuchy lekkie (najczęściej λ) powodująca jej klonalny rozrost. Uważa się, że zasadnicze znaczenie w rozwoju obrazu klinicznego zespołu POEMS mają duże stężenia cytokin proangiogennych i prozapalnych w tym przede wszystkim IL-1 β , TNF, IL-6 i VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*).

Za najważniejszą cytokinę mającą wpływ na rozwój zespołu POEMS uważany jest VEGF, który, reagując z komórkami śródbłonna naczyń, wywołuje

Tabela XXXVI. Kryteria odpowiedzi na leczenie pierwotnej układowej amyloidozy łańcuchów lekkich

Table XXXVI. Response criteria for primary systemic light-chain amyloidosis

Odpowiedź na leczenie	Kryteria
CR	Brak białka monoklonalnego w surowicy lub moczu w badaniu immunofiksacji Prawidłowy stosunek wolnych łańcuchów κ/λ w FLC Plazmocyty w szpiku <5%
PR	>50% zmniejszenie białka monoklonalnego w surowicy (jeśli stężenie w surowicy >0,5 g/dL) Jeśli wydalanie łańcuchów lekkich w moczu >100 mg/dobę i obecny pik w proteinogramie – zmniejszenie o >50% Jeśli stężenie łańcuchów lekkich >10 mg/DI – zmniejszenie o >50%
SD	Brak kryteriów progresji lub odpowiedzi pełnej bądź częściowej
PD	>50% zwiększenie białka monoklonalnego w surowicy (jeśli stężenie w surowicy >0,5 g/dL) >50% zwiększenie białka monoklonalnego w moczu do >200 mg/dobę; widoczny pik białka M w proteinogramie Zwiększenie stężenia łańcuchów lekkich o 50%

CR (complete response): remisja całkowita; PR (partial response): remisja częściowa, MR (minimal response): remisja minimalna; SD (stable disease): stabilizacja choroby; PD (progression disease): progresja choroby

szybki i odwracalny wzrost przesączania naczyniowego, co ma zasadnicze znaczenie w angio- i osteogenezie. Stężenie VEGF koreluje z zaawansowaniem choroby, natomiast nie zależy od stężenia białka monoklonalnego.

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 zachorowalność w Europie Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej jest mniejsza. Szczyt zachorowań na zespół POEMS przypada na 5. i 6. dekadę życia. Zespół POEMS jest chorobą przewlekłą, a niektórzy chorzy przeżywają 10 lat i więcej.

Kryteria rozpoznania zespołu POEMS

Kryteria rozpoznania zespołu POEMS zestawiono w tabeli XXXV.

Objawy kliniczne i laboratoryjne zespołu POEMS

Charakterystyczne objawy zespołu POEMS muszą występować w związku czasowym. Dominującym objawem klinicznym u chorych na zespół POEMS jest polineuropatia obwodowa, która stwierdzana jest u 100% chorych. Najważniejszym objawem, który pozwala odróżnić POEMS od innych dyskrazji plazmocytozów, jest stwierdzenie pojedynczej lub licznych zmian osteosklerotycznych. W przypadku niewystępowania zmian kostnych wątpliwe jest, żeby zespół POEMS był rozpoznaniem ostatecznym. 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 powiększenie 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, a także do zaniku jąder. Często stwierdzanymi zaburzeniami u chorych na zespół POEMS są nieprawidłowości w badaniu morfologii krwi obwodowej, w tym najczęściej stwierdzana jest nadpłytkowość i nadkrwistość. Zarówno stężenie białka monoklonalnego w surowicy, jak i stężenie białka Bence-Jonesa w moczu są mniejsze w porównaniu z chorymi na szpiczaka. Niewydolność nerek, wysokie stężenie wapnia w surowicy czy złamania patologiczne kości są rzadko obserwowane. W badaniu szpiku kostnego odsetek plazmocytozów jest mniejszy od 5%. Charakterystycznymi dla zespołu POEMS są wysokie stężenia IL-1 β , TNF, IL-6 i VEGF w surowicy.

Leczenie chorych na zespół POEMS

Ze względu na rzadkie występowanie zespołu POEMS nie ma wyników randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność określonego sposobu leczenia. W tabeli XXXVII zestawiono najczęściej stosowane sposoby i skuteczność leczenia chorych na zespół POEMS.

Choroby depozytowe łańcuchów lekkich i ciężkich immunoglobuliny

Choroby depozytowe łańcuchów monoklonalnej immunoglobuliny (*Monoclonal Immunoglobulin Deposition Diseases*; MIDD) są rzadkimi chorobami należącymi do dyskrazji plazmocytozów, ale mogą towarzyszyć rozrostom limfoproliferacyjnym. Nadmierne wytwarzanie nieprawidłowych łańcuchów lekkich lub, rzadziej, łańcuchów ciężkich immunoglobuliny (Ig) albo obydwóch jednocześnie prowadzi do ich odkładania w tkankach, co powoduje zaburzenie czynności zajętych narządów, a w konse-

Tabela XXXVII. Skuteczność najczęściej stosowanych sposobów leczenia chorych na zespół POEMS

Table XXXVII. Effectiveness of common therapies in patients with POEMS syndrome

Leczenie	Odpowiedź na leczenie	Piśmiennictwo
Kortykosteroidy	≥15%	Dispenziera i wsp., 2003 Nakanishi i wsp., 1984 Orefice i wsp., 1994
Leczenie oparte na lekach alkilujących	≥40%	Dispenziera i wsp., 2003 Reitan i wsp., 1980
Radioterapia	≥50%	Dispenziera i wsp., 2003 Iwashita i wsp., 1977 Reitan i wsp., 1980
Auto-SCT	≥90%	Sanada i wsp., 2006 Ganti i wsp., 2005 Jaccard i wsp., 2002

AutoPBSCT (*auto peripheral blood stem cell transplantation*) przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych uzyskanych z krwi obwodowej

kwencji do ich niewydolność. W odróżnieniu od AL w MIDD nie stwierdza się charakterystycznej struktury białkowej typu kartki β .

Wyróżnia się następujące postacie chorób depozytowych łańcuchów monoklonalnej Ig: chorobę depozytową łańcuchów lekkich Ig (*Light Chain Deposition Disease*; LCDD), chorobę depozytową łańcuchów ciężkich Ig (*Heavy Chain Deposition Disease*; HCDD) i chorobę depozytową łańcuchów lekkich i ciężkich Ig (*Light and Heavy Chain Deposition Disease*; LHCD).

Epidemiologia

Choroby depozytowe łańcuchów lekkich i ciężkich Ig są rzadkimi chorobami stwierdzanymi u dorosłych (mediana wieku: 56 lat), które najczęściej współistnieją ze SzP (65% przypadków) lub MGUS. Nie stwierdzono różnic w zachorowalności w zależności od płci czy pochodzenia etnicznego.

Objawy kliniczne

W przebiegu MIDD najczęściej dochodzi do zajęcia nerek (60% chorych), czego objawem jest białkomocz, zespół nerczycowy i/lub niewydolność nerek. Zajęcie serca może prowadzić do rozwoju kardiomiopatii restrykcyjnej lub zawału mięśnia sercowego, którego przyczyną jest nadmierne odkładanie Ig w naczyniach wieńcowych. Do innych objawów, które mogą wystąpić w przebiegu MIDD, należą: żółtaczka cholestatyczna, niewydolność wątroby, niedokrwienny lub krwotoczny udar mózgu, niewydolność nadnerczy, neuropatia obwodowa i odkładanie Ig w tkankach miękkich. Opisano przypadki rozlanego i guzkowego zajęcia płuc.

W LCDD poza odkładaniem łańcuchów lekkich (LC; *light chain*) w nerkach najczęściej stwierdzana jest ich obecność w mięśniu serca (21%), wątrobie (19%) i obwodowym układzie nerwowym (8%). W HCDD białko monoklonalne stwierdzane jest

u 85% chorych, ale barwienie czerwienią Kongo daje wynik negatywny.

Leczenie MIDD

Wyniki leczenia chorych na MIDD w oparciu o leki alkilujące i steroidy są niezadowolające. Z kolei melfalan w dużych dawkach wspomagany ASCT może być zastosowany w wyselekcjonowanej grupie chorych. Leczenie to jest dobrze tolerowane, a remisję hematologiczną uzyskuje około 90% chorych (CR i PR).

Literatura

- Buxbaum J, Gallo G. Nonamyloidotic monoclonal immunoglobulin deposition disease. Light-chain, heavychain, and light- and heavy-chain deposition diseases. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999; 13: 1235–48.
- Charliński G, Wiater E, Jędrzejczak WW. Amyloidoza oraz inne dyskracje plazmocytowe: diagnostyka i leczenie. [w:] Jurczynski A, Skotnicki AB. (red.) Szpiczak mnogi. Wybrane zagadnienia. Tom II. Wyd. I. Kraków 2011, s. 43–67.
- Cohen AD, Comenzo RL. Systemic Light-Chain Amyloidosis: Advances in Diagnosis, Prognosis, and Therapy. *Hematology* 2010; 287–294.
- Comenzo RL. How I treat amyloidosis. *Blood* 2009; 114: 3147–3157.
- Dispenziera A, Kyle RA, Lacy MQ i wsp. POEMS syndrome: Definitions and long-term outcome. *Blood*. 2003; 101: 2496–2506.
- Dispenziera A. POEMS syndrome. *Blood Reviews* 2007; 21: 285–299.
- Gertz MA, Kyle RA. Primary systemic amyloidosis: a diagnostic primer. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 1505–1519.
- Gertz MA, Lacy MQ, Dispenziera A. Amyloidosis. *Best Practice Res Clin Haematol* 2005; 4: 709–727.
- Gertz MA, Comenzo R, Falk RH i wsp. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18–22 April 2004. *Am J Hematol* 2005; 79: 319–328.
- Heilman RL, Velosa JA, Holley KE i wsp. Long-term follow-up and response to chemotherapy in patients with light-chain deposition disease. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 34–41.
- Kumar S, Dispenziera A, Katzmán JA i wsp. Serum immunoglobulin free light chain measurement in AL amyloidosis: prognostic value and correlations with clinical features. *Blood* 2010; 116: 5126–5129.
- Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995; 32: 45–59.
- Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23: 3–9.
- Pozzi C, D'Amico M, Fogazzi GB i wsp. Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1154–1163.
- Skinner M, Sanchawala V, Seldin DC i wsp. High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study. *Ann Intern Med* 2004; 140: 85–93.

XVII Makroglobulinemia Waldenströma

Epidemiologia

Makroglobulinemia Waldenströma (WM; *Waldenström macroglobulinemia*) jest rzadkim nowotworem z dojrzałych limfocytów B, którego roczna zapadalność szacowana jest na 5 przypadków/1 mln osób, co stanowi ok. 1–2% wszystkich nowotworów hematologicznych. Mediana wieku przy rozpoznaniu choroby wynosi od 63 do 68 lat, w zależności od opracowań, i znacznie częściej (55–70%) nowotwór rozpoznawany jest u mężczyzn.

Definicja

Makroglobulinemię Waldenströma określa się jako współwystępowanie chłoniaka limfoplazmocytozowego z gammapatią monoklonalną IgM niezależnie od stężenia IgM.

Chłoniak limfoplazmocytozowy (LPL; *lymphoplasmocytic lymphoma*) jest nowotworem z małych limfocytów B, komórek limfoplazmatycznych i plazmocytozów, przebiegający zwykle z zajęciem szpiku kostnego, czasami węzłów chłonnych i śledziony, który jednocześnie nie spełnia kryteriów rozpoznania innego nowotworu z małych limfocytów B z plazmocytozowym różnicowaniem komórkowym.

Rozpoznanie

Badania konieczne do rozpoznania WM:

- obecność białka monoklonalnego klasy IgM w immunoelektroforezie surowicy krwi lub immunofiksacji, niezależnie od jego stężenia,
- biopsja aspiracyjna i trepanobiopsja szpiku kostnego; nacieczenie szpiku przez małe limfocyty B z limfoplazmocytozowym/plazmatycznym różnicowaniem, nacieki o charakterze rozlanym, śródmiąższowym lub guzkowym, zwykle międzybełczkowy; charakterystyczny jest również zwiększony odsetek komórek tucznych zlokalizowanych zwykle wokół nacieków z limfocytów (pomocne w różnicowaniu z innymi nowotworami B-komórkowymi),
- badanie immunofenotypowe szpiku kostnego metodą cytometrii przepływowej i/lub immunohistochemiczne; typowy fenotyp: sIgM+, CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, CD5-, CD10-, CD103-, CD23-, często CD25+, CD38+, CD138+ na komórkach plazmatycznych. U ok. 10–20% chorych stwierdza się antygeny CD5+, CD10+ lub CD23+ (należy wykluczyć CLL i MCL).

Badania dodatkowe i uzupełniające:

- stężenie mocznika i kreatyniny,
- stężenie β_2 -mikroglobuliny i albumin (znaczenie prognostyczne),

Tabela XXXVIII. Objawy kliniczne makroglobulinemii Waldenströma

Table XXXVIII. Clinical symptoms of Waldenström macroglobulinemia

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

- obniżone stężenia IgA i IgG- (zwiększona podatność na infekcje dróg oddechowych),
- stężenie hemoglobiny, MCV, LDH, retikulocyty, bezpośredni i pośredni test antyglobulinowy, obecność zimnych aglutynin (niedokrwistość autoimmunohemolityczna z ciepłymi lub zimnymi przeciwciałami),
- obecność krioglobulin (krioglobulinemia),
- badanie USG lub tomografia komputerowa jamy brzusznej (u ok. 20% chorych stwierdza się limfadenopatię, powiększenie wątroby, śledziony i pozaszpikowe lokalizacje choroby),
- oznaczanie lepkości surowicy (SV; *serum viscosity*) przy podejrzeniu zespołu nadlepkkości,
- badanie neurologiczne, elektromiografia (u ok. 20–25% chorych występują obwodowe neuropatie),
- badanie dna oka (przy podejrzeniu zespołu nadlepkkości),
- badania w kierunku amyloidozy (biopsja tkanki tłuszczowej lub błony śluzowej),
- badanie kariotypu: obecność del 6q21-25 (ok. 40% chorych); badanie cytogenetyczne nie jest rekomendowane jako rutynowe, za wyjątkiem przypadków do różnicowania ze szpiczakiem plazmocytozowym IgM, w którym zwykle stwierdza się rearanżację *IGH* (translokacje 14q32) nieobecne w przypadku WM,
- stężenie wolnych łańcuchów lekkich w surowicy (nie jest rekomendowane w rutynowej diagnostyce, rola łańcuchów lekkich w surowicy w WM wymaga dalszych badań).

Objawy kliniczne i klasyfikacja makroglobulinemii Waldenströma

Objawy kliniczne można podzielić na wynikające z nacieczenia szpiku kostnego i narządów limfatycznych przez komórki chłoniaka oraz związane z obecnością białka monoklonalnego klasy IgM (Tab. XXXVIII). Ze względu na obecność lub brak określonych objawów klinicznych chorych na WM można podzielić na obja-

Tabela XXXIX. Klasyfikacja makroglobulinemii Waldenströma i chorób towarzyszących

Table XXXIX. Classification of Waldenström macroglobulinemia and correlative disorders

Kryteria	Objawowa WM	Bezobjawowa WM	Choroby związane z IgM	MGUS
Białko monoklonalne IgM	+	+	+	+
Nacieczenie szpiku	+	+	–*	–*
Objawy związane z IgM	+	–	+	–
Objawy związane z naciekami chłoniaka	+	–	–	–

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

wowych, bezobjawowych, a także na pacjentów z chorobami związanymi z obecnością białka IgM (*IgM-related disorders*) oraz z MGUS (Tab. XXXIX).

Stratyfikacja chorych na makroglobulinemii Waldenströma

Na podstawie wieloośrodkowego badania przeprowadzonego u 587 objawowych chorych wymagających włączenia chemioterapii pierwszej linii, sformułowano Międzynarodowy Indeks Prognostyczny dla WM (IPSSWM; *International Prognostic Staging System for Waldenström's Makroglobulinemia*) (Tab. XL).

Niekorzystne czynniki ryzyka wg IPSSWM:

- wiek >65 lat,
- Hb ≤11,5 g/dl,
- PLT ≤100 G/l,
- β₂-mikroglobulina >3 mg/l,
- IgM >70 g/l.

Wskazania do rozpoczęcia leczenia:

- objawy ogólne,
- cytopenie (obniżenie Hb <10 g/dl lub PLT <100 G/l związane z WM),
- znaczne powiększenie węzłów chłonnych,
- znaczne, objawowe powiększenie śledziony lub wątroby,
- objawy zespołu nadlepkkości,
- umiarkowane i ciężkie oraz postępujące obwodowe neuropatie,
- układowa amyloidozą,
- objawowa krioglobulinemia lub choroba zimnych aglutynin.

Bezobjawowi chorzy na WM, bez względu na stężenie IgM, powinni być obserwowani i monitorowani co 2–3 miesiące w pierwszym roku choroby, a następnie co 3–6 miesięcy, jeśli choroba jest stabilna.

Leczenie pierwszej linii

Wybór leczenia I linii zależy od tego, czy chory jest kandydatem do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT), czy w obrazie klinicznym dominują objawy cytopenii, czy też objawy związane z obecnością białka IgM. U chorych, u których planowany jest w przyszłości ASCT, nie zaleca się stosowania analogów zasad purynowych czy przewlekłego podawania chlorambucylu, z uwagi na możliwe trudności w kolekcjonowaniu krwiotwórczych komórek macierzystych. Z kolei u chorych nie będących kandydatami do ASCT wybór terapii zależy nie tylko od obecności cytopenii czy objawów związanych z białkiem IgM, ale także od obecności tzw. chorób towarzyszących. Rekomendacje dla poszczególnych grup chorych przedstawiono w tabeli XL. Należy jednak podkreślić, że brak jest randomizowanych badań, które wskazywałyby na terapię I linii jako najbardziej optymalną, a także stwierdzały, czy większy odsetek odpowiedzi na leczenie przy zastosowaniu polichemioterapii przekłada się na wydłużenie całkowitego czasu przeżycia chorych.

Osobnego podejścia terapeutycznego wymagają chorzy z objawami zespołu nadlepkkości, krioglobulinemii i ciężkimi cytopeniami wynikającymi z obecności zimnych aglutynin lub immunologicznej małopłytkowości. W tej grupie chorych należy rozpocząć leczenie od wykonania plazmaferez, zwy-

Tabela XL. Stratyfikacja chorych wg Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego dla WM

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

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

Tabela XLI. Rekomendacje dotyczące leczenia pierwszej linii u objawowych chorych na makroglobulinemię Waldenströma na podstawie 4th International Workshop on Waldenström's MacroglobulinemiaTable XLI. Recommendations for first-line treatment in symptomatic Waldenström macroglobulinemia acc. to 4th International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia

Grupy chorych	Rodzaj leczenia
Chorzy kwalifikujący się do auto-HSCT	
Cytopenie Duże stężenie IgM	R-CD, R-CP, R-T R-CHOP, R-CD, R-COP, R-CP
Chorzy niekwalifikujący się do auto-HSCT	
Cytopenie Duże stężenie IgM	R-CD, R-CP, R-T R-F, R-C, CC, FC, R-CC, R-FC
Obecność chorób towarzyszących <ul style="list-style-type: none"> • Małe stężenie IgM i cytopenie • Starszy wiek i powolna progresja choroby 	Rytuksymab Chlorambucyl

auto-HSCT – autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, R-CD – rytuksymab+ cyklofosfamid deksametazon, R-CP – rytuksymab+ cyklofosfamid+ prednizon, R-T – rytuksymab+ talidomid, R-CHOP – rytuksymab+ adriamycyna+ winkrystyna+ prednizon, R-F – rytuksymab+ fludarabina, R-C – rytuksymab+ kladrybina, CC – kladrybina+ cyklofosfamid, FC – fludarabina+ cyklofosfamid, R-CC – rytuksymab+ kladrybina+ cyklofosfamid, R-FC – rytuksymab+ fludarabina+ cyklofosfamid,

kle 2–3 zabiegi pozwalają na zmniejszenie stężenia białka IgM o 30–60%. Plazmaferezy zaleca się u chorych z objawami wynikającymi z obecności IgM lub jeśli SV >3,5 mPa. Po obniżeniu stężenia białka IgM i ustąpieniu objawów należy rozpocząć leczenie I linii, zgodnie z rekomendacjami przedstawionymi w tabeli XLI.

Leczenie kolejnej linii

Wybór leczenia kolejnej linii zależy od odpowiedzi na zastosowane leczenie I linii i czasu jej trwania. Powtórzenie terapii jest uzasadnione, jeśli uzyskana odpowiedź trwała co najmniej 12 miesięcy. Przy krótszej odpowiedzi zaleca się zastosowanie innego rodzaju leczenia. Rekomendowane terapie przedstawiono w tabeli XLII.

Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych jest opcją terapeutyczną u chorych z grupy wysokiego ryzyka, poniżej 65. roku życia, z nawrotem lub pierwotną opornością choroby. Pięcioletnie przeżycie wolne od progresji choroby i całkowite przeżycie osiąga odpowiednio 33% i 61% chorych. Zachowana chemiowrażliwość przed procedurą ASCT jest najważniejszym czynnikiem wpływającym na jakość i czas trwania remisji oraz odległe wyniki leczenia (PFS i OS). Brak jest jednak perspektywnych badań, które definiowałyby grupę chorych mogących odnieść największe korzyści z zastosowania chemioterapii w dużych dawkach wspomaganą ASCT oraz miejsce takiej terapii w leczeniu chorych na WM.

Z kolei mieloablacyjne allo-HSCT jest procedurą obciążoną wysokim ryzykiem śmiertelności okołoprzszczepowej i powinno być rozważane jedynie w kontekście badań klinicznych. Procedura ze zredukowanym kondycjonowaniem (RIC-allo-HSCT;

reduced-intensity conditioning allo-HSCT), podobnie jak auto-HSCT, może być rozważana u młodych chorych, z zaawansowaną WM, w kolejnym nawrocie lub z pierwotną opornością choroby.

Tabela XLII. Rekomendacje dotyczące leczenia kolejnej linii u chorych na makroglobulinemię Waldenströma na podstawie 4th International Workshop on Waldenström's MacroglobulinemiaTable XLII. Recommendations for second-line treatment in symptomatic Waldenström macroglobulinemia acc. to 4th International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia

Rodzaj terapii	Poziom rekomendacji
Monoterapia	
kladrybina lub fludarabina	A
chlorambucyl	B
talidomid	B
rytuksymab	B
alemtuzumab	B
bortezomib	B
Polichemioterapia	
CC lub FC	B
R-F	B
R-CC	B
T-Dex	B
R-FC	C
R-CHOP	C
Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych	
Auto-HSCT	B
Allo-HSCT	C

CC – kladrybina+ cyklofosfamid, FC – fludarabina+ cyklofosfamid, R-F – rytuksymab+ fludarabina, R-CC – rytuksymab+ kladrybina+ cyklofosfamid, T-Dex – talidomid+ deksametazon, R-FC – rytuksymab+ fludarabina+ cyklofosfamid, R-CHOP – rytuksymab+ adriamycyna+ winkrystyna+ prednizon, auto-HSCT – autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, allo-HSCT – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

Literatura

- Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A. Treatment of Waldenström's Macroglobulinemia. *Curr Treat Options Oncol* 2007; 8: 144–53.
- Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A i wsp. Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3344–9.
- Dimopoulos MA, Gertz MA, Kastritis E, i wsp.: Update on treatment recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2009; 27: 120–6.
- Dimopoulos MA, Kyle RA, Anagnostopoulos A, Treon SP. Diagnosis and management of Waldenström's macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1564–77.
- Ghobrial IM, Fonseca R, Gertz MA i wsp. Prognostic model for disease-specific and overall mortality in newly diagnosed symptomatic patients with Waldenström macroglobulinemia. *Br J Haematol* 2006; 133: 158–64.
- Treon SP. How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009; 114: 2375–85.
- Treon SP, Merlini G, Morra E i wsp. Report from the Sixth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011; 11: 68–73.