

Contents lists available at ScienceDirect**Acta Haematologica Polonica**journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca pogładowa/Review
Zalecenia ekspertów/Experts' guidelines

Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozowego oraz innych dyskrazji plazmocytowych na rok 2016



Recommendations of Polish Myeloma Group concerning diagnosis and therapy of multiple myeloma and other plasmacytic dyscrasias for 2016

Anna Dmoszyńska^a, Adam Walter-Croneck¹, Barbara Pieńkowska-Grela², Lidia Usnarska-Zubkiewicz³, Jan Walewski⁴, Grzegorz Charliński⁵, Wiesław Wiktor Jędrzejczak⁶, Elżbieta Wiater⁷, Ewa Lech-Marańda⁸, Krzysztof Jamroziak⁸, Agnieszka Druzd-Sitek⁴, Dominik Dytfeld⁹, Mieczysław Komarnicki⁹, Tadeusz Robak¹⁰, Artur Jurczyszyn¹¹, Joanna Mańko¹, Aleksander Skotnicki¹¹, Sebastian Giebel¹², Ryszard Czepko¹³, Janusz Meder¹⁴, Bogdan Małkowski¹⁵, Krzysztof Giannopoulos^{16,17,*}

¹ Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, UM w Lublinie, Lublin, Polska

² Pracownia Genetyki Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa, Polska

³ Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, UM we Wrocławiu, Wrocław, Polska

⁴ Klinika Nowotworów Układu Chłonnego w Warszawie, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa, Polska

⁵ Oddział Hematologii Specjalistyczny Szpital Miejski im. Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska

⁶ Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych WUM, Warszawa, Polska

⁷ Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Warszawie, Warszawa, Polska

⁸ Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa, Polska

⁹ Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, UM w Poznaniu, Poznań, Polska

¹⁰ Klinika Hematologii UM w Łodzi, Łódź, Polska

¹¹ Klinika Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, Kraków, Polska

¹² Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohematologii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Gliwicach, Gliwice, Polska

¹³ Oddział Neurochirurgii Szpitala św. Rafała w Krakowie, Kraków, Polska

^a Polska Grupa Szpiczakowa, emerytowany profesor Uniwersytetu Medycznego w Lublinie.

* Adres do korespondencji: Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Chodźki 4a, 20-093 Lublin, Polska.

Adres email: giannop@wp.pl (K. Giannopoulos).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2016.04.010>

0001-5814/© 2016 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

¹⁴ Oddział Zachowawczy Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego w Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie, Warszawa

¹⁵ Zakład Medycyny Nuklearnej, Centrum Onkologii w Bydgoszczy, Bydgoszcz

¹⁶ Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej, UM w Lublinie, Lublin

¹⁷ Oddział Hematologiczny, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Św Jana z Dukli, Lublin

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 29.03.2016

Zaakceptowano: 13.04.2016

Dostępne online: 30.04.2016

Słowa kluczowe:

- szpiczak plazmocytowy
- rozpoznanie
- nowe leki
- rozważania lecznicze

Keywords:

- Multiple myeloma
- Diagnosis
- New drugs
- Therapeutic considerations

ABSTRACT

New drugs introduced in recent years for the therapy of multiple myeloma patients resulted in better responses and prolongation of overall survival. While therapeutic regimens based on bortezomib and thalidomide are recommended to most patients in first-line therapy, lenalidomide represents a cornerstone for treatment of relapsed/refractory myeloma patients. Most patients profit from prolonged treatment composed of consolidation and maintenance or treatment till progression. Beside concept of longer treatment, it is recommended to start therapy in some patients earlier, taking into consideration biomarkers of active disease. In this article, we described also therapeutic recommendation for Waldenström macroglobulinemia and other plasmocytic dyscrasias.

© 2016 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

I EPIDEMIOLOGIA I KLASYFIKACJA

Szpiczak plazmocytowy jest nowotworem wywodzącym się z komórek B w końcowym etapie różnicowania, po dokonaniu rekombinacji klasy łańcucha ciężkiego immunoglobuliny, które w przypadkach typowych wydzielają białko monoklonalne. Nowotwory z komórki plazmatycznej obejmują trzy większe grupy chorób: szpiczak plazmocytowy, izolowany guz plazmatyczno-komórkowy i zespoły związane z odkładaniem się immunoglobulin w tkankach [1].

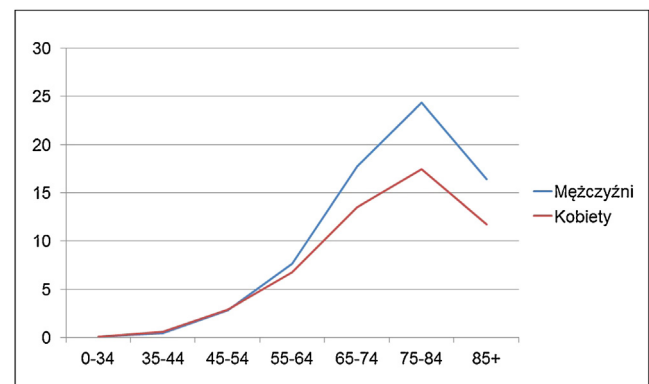
W 2013 r. szpiczak plazmocytowy (*plasma cell myeloma*) był w Polsce trzecią pod względem liczby nowych zarejestrowanych przypadków chorobą nowotworową układu limfoidalnego u dorosłych (Tab. I) [2]. Zachorowalność na szpiczaka na świecie (współczynnik standaryzowany)

wynosi od 1 do 8 na 100 000 mieszkańców i jest większa w krajach zachodniej półkuli. W Europie wynosi 5,5 na 100 000 [3], w USA – 5,9 na 100 000 [4].

Według dostępnych aktualnie danych rejestrowych z 2011 r., względne przeżycie 5-letnie w USA w latach 2005–2011 wyniosło 49%, w porównaniu z 27% w okresie 1987–1989 [5]. Według aktualnych danych American Cancer Society, mediana przeżycia chorych na szpiczaka w stadium (ISS) I, II i III wynosi odpowiednio: 62, 44 i 29 miesięcy [6]. W odniesieniu do zmodyfikowanego systemu oceny zaawansowania R-ISS

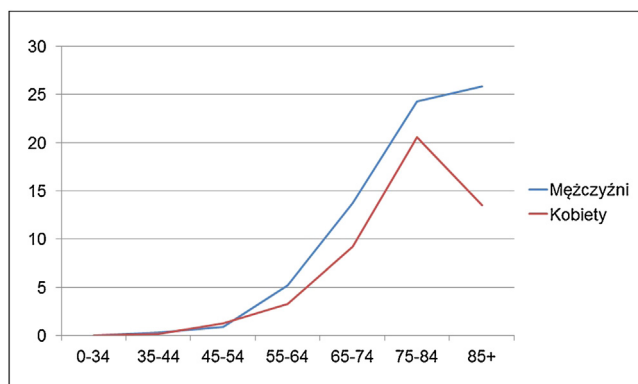
Tabela I – Nowotwory układu limfoidalnego – struktura zachorowań. Krajowy Rejestr Nowotworów, Polska 2013
Table I – Neoplasms of lymphoid origin – morbidity rates. National Cancer Registry, Poland 2013

Rozpoznanie wg ICD-10	%
C.91, Przewlekła białaczka limfocytowa	30%
C.83, Chłoniak rozlany z dużych komórek B	21%
C.90, Szpiczak plazmocytowy	20%
C.81, Chłoniak Hodgkina	10%
C.82, Chłoniak grudkowy	5%
C.84, Chłoniak z obwodowych komórek T	3%
C.85, C.88, C.96, Inne	11%
	n = 7547



Ryc. 1 – Współczynniki standaryzowane zachorowań na szpiczaka plazmocytozowego w grupach wiekowych wg płci. Europa 2013 (<http://www.onkologia.org.pl/raporty/>; dostęp 20.01.2016)

Fig. 1 – Standardized morbidity rates for multiple myeloma according to age and sex. Europe 2013



Ryc. 2 – Współczynniki standaryzowane zgonów chorych na szpiczaka plazmocytozy w grupach wiekowych wg płci. Europa 2013 (<http://www.onkologia.org.pl/raporty/>; dostęp 20.01.2016)

Fig. 2 – Standardized mortality rates for multiple myeloma according to age and sex. Europe 2013

5-letnie przeżycia wynoszą odpowiednio 82% dla R-ISS I, 62% dla R-ISS II oraz 40% dla R-ISS III.

W 2013 r. w Polsce zarejestrowano 1504 nowych zachorowań [2], w tym 708 u mężczyzn i 796 u kobiet. Większość przypadków (90%) występuje powyżej 50. r.ż., a mediana wieku w czasie rozpoznania wynosi ok. 70 lat. Nieco częściej chorują mężczyźni (M/K = 1,21 [2]). Rozkład współczynników standaryzowanych zachorowań i zgonów w zależności od wieku i płci w 2013 r. w Polsce przedstawiają ryciny 1 i 2 oraz tabela II. Zachorowania na szpiczaka mają charakter sporadyczny, jednak ryzyko zachorowania jest 3,7-krotnie większe u osób bezpośrednio spokrewnionych z chorymi.

Stanem przednowotworowym szpiczaka jest gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu (MGUS), którą wykrywa się u 3–4% osób w wieku >50 l. i u 5% osób w wieku >70 l., częściej u mężczyzn (1,5:1). U pacjentów z MGUS nie stwierdza się objawów uszkodzenia narządowego wynikającego z rozrostu plazmocytozy (zmodyfikowany CRAB – tzw. SLiMCRAB) (Tab. III). Około 80% przypadków szpiczaka powstaje w wyniku ewolucji MGUS innej niż IgM (non-IgM MGUS), a 20% – MGUS łańcuchów lekkich

Tabela II – Szpiczak plazmocytozy: zachorowania i zgony według płci. Polska 2013 r
Table II – Multiple myeloma: morbidity and mortality according to sex. Poland 2013

	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni i kobiety
Liczba zachorowań	708	796	1 504
Współczynnik standaryzowany	3,45	2,84	3,08
Liczba zgonów	552	612	1164
Współczynnik standaryzowany	2,68	1,94	2,24

(LC-MGUS; light-chain immunoglobulin MGUS). Ryzyko ewolucji MGUS w kierunku szpiczaka wynosi 0,5–1% na rok, ale jest ono zależne od stężenia i rodzaju białka monoklonalnego, proporcji wolnych łańcuchów lekkich, zawartości plazmocytozy w szpiku i współistnienia immunoparezy [7].

Odmiana bezobjawowa szpiczaka (smoldering myeloma), która jest stanem pośrednim między MGUS a szpiczakiem, występuje u ok. 8% chorych, u których zawartość komórek plazmatycznych w szpiku wynosi zwykle 10–20%, a mediana stężenia białka M w surowicy – 3 g/dl. Podobnie jak w przypadku MGUS u chorych ze szpiczakiem bezobjawowym nie stwierdza się objawów uszkodzenia narządowego, natomiast stężenia białka monoklonalnego lub odsetek plazmocytozy w biopsji tkankowej są wyższe (Tab. IV). 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 [7].

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

Tabela III – Zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytozy (SLiM CRAB)
Table III – Modified criteria for multiple myeloma related organ damage (SLiM CRAB)

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

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

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

Pierwotna białaczka plazmatyczno-komórkowa (liczba klonalnych plazmacytów 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 stanowi 1–2% przypadków rozrostów plazmacytów [7, 8].

- [5] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:7–30. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21332>.
- [6] American Cancer Society, Multiple myeloma survival rates by stage, revised 19 Jan 2015, <http://www.cancer.org/cancer/multiplemyeloma/detailedguide/multiple-myeloma-survival-rates>; dostęp 21.01.2016.
- [7] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15: e538–e548.
- [8] Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013;24(Supplement 6): vi133–vi137.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] McKenna RW, Kyle RA, Kuehl WM, Grogan TM, Harris NL, Coupland RW. Plasma cell neoplasms. W: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW, eds. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. IARC: Lyon; 2008. p. 200–213.
- [2] Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2015, <http://onkologia.org.pl/raporty/>; dostęp 21.01.2016.
- [3] Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49: 1374–1403.
- [4] Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/2013.

II ROZPOZNANIE SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO

Kryteria diagnostyczne szpiczaka objawowego

Warunkiem rozpoznania szpiczaka plazmacytowego jest wykazanie obecności klonalnych plazmacytów za pomocą badania immunohistochemicznego trepanobiopsji lub badania immunofenotypowego szpiku bądź biopsji tkankowej pozaszpikowego guza plazmacytowego. Ocena klonalności polega na wykazaniu zaburzonej proporcji plazmacytów kappa dodatnich do plazmacytów lambda dodatnich na podstawie badania immunohistochemicznego trepanobiopsji [1, 2]. Cytometria nie jest preferowaną metodą określania odsetka plazmacytów, a jedynie oceny ich klonalności poprzez określenie stosunku kappa/lambda oraz aberantnego fenotypu plazmacytów szpiczakowych [3].

Biopsja aspiracyjna jest badaniem pomocniczym i nie może stanowić podstawy rozpoznania szpiczaka. W przypadku dysproporcji w ocenie odsetka plazmacytów między

trepanobiopsją a rozmazem szpiku za wartość wiążącą uznaje się wartość wyższą.

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

Definicja uszkodzenia narządowego związanego ze szpiczakiem plazmocytoowym (SLiM CRAB), która uległa niedawno modyfikacji przez Międzynarodową Grupę Roboczą ds. Szpiczaka, została przedstawiona w tabeli III. Szpiczak plazmocytoowy rozpoznaje się w przypadku stwierdzenia obecności co najmniej jednego z wymienionych objawów, które są skutkiem klonalnego rozrostu plazmocytoów i tym samym nie mogą być tłumaczone innym zaburzeniem lub chorobą towarzyszącą.

Szpiczak odosobniony (plasmocytoma) rozpoznaje się poprzez stwierdzenie klonalnego nacieku plazmocytoów w biopsji tkankowej pojedynczego guza (kości lub tkanki miękkiej), przy braku innych zmian naciekowych stwierdzanych w badaniach obrazowych (MRI całego ciała, CT lub PET-CT) oraz narządowego uszkodzenia wynikającego z klonalnego rozrostu plazmocytoów (SLiM CRAB) (Tab. III).

Kryteria rozpoznania MGUS oraz szpiczaka bezobjawowego przedstawiono w tabeli IV. Należy zaznaczyć, że w przypadku MGUS wszystkie warunki wymienione muszą być spełnione, podczas gdy w przypadku szpiczaka bezobjawowego dwa pierwsze warunki są alternatywne.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Al-Quran SZ, Yang L, Magill JM, et al. Assessment of bone marrow plasma cell infiltrates in multiple myeloma: the added value of CD138 immunohistochemistry. *Hum Pathol* 2007;38:1779-1787.
- [2] Ng AP, Wei A, Bhurani D, et al. 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;91:972-975.
- [3] Rawstron AC, Orfao A, Beksac M, et al. Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica* 2008;93:431-438.

III DIAGNOSTYKA CYTOGENETYCZNA I CZYNNIKI PROGNOZYSTYCZNE W SZPICZAKU PLAZMOCYTOWYM

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

Diagnostyka cytogenetyczna

Identyfikacja określonych aberracji w plazmocytoach szpiku pozwala na stratyfikację pacjentów do trzech grup ryzyka cytogenetycznego: dużego (wysokiego), pośredniego i małego

Tabela V – Grupy ryzyka cytogenetycznego w szpiczaku plazmocytoowym wg Intergroupe Francophone du Myéloma (IFM) i Mayo Clinic (mSMART)
Table V – Cytogenetic risk groups in plasma cell myeloma acc. to Intergroupe Francophone du Myéloma (IFM) and Mayo Clinic (mSMART)

Duże ryzyko	Pośrednie ryzyko	Małe ryzyko
niekorzystna sygnatura GEP*	del (13) met. cytogenetyczną	t (11;14) t (6;14)
del 17p	hipodiploidia	hiperdiploidia
t (14;16) met. FISH	t (4;14) met. FISH	
t (14;20)		
	**PCLI ≥ 3%	
* GEP – gene expression profile, profil ekspresji genów		
** PCLI – plasma cell labeling index, indeks znakowania plazmocytoów (tylko w modelu mSMART)		
*** t (11,14) występuje częściej w białaczce plazmocytoowej		

(standardowe) (Tab. V) [1-4]. Na podstawie wieloletnich, wieloośrodkowych badań, zostały zdefiniowane najczęściej występujące, znaczące klinicznie aberracje, wykrywane w nowotworowych komórkach plazmatycznych metodą FISH. Stosowany w laboratoriach diagnostyki cytogenetycznej typowy zestaw sond (tzw. panel szpiczakowy) pozwala na zdefiniowanie: liczby kopii genów TP53 i DLEU1 oraz obecność fuzji IGH/FGFR3, IGH/MAF i IGH/CCND1. Dla oceny tych cech można użyć różnego typu sond DNA (sondy fuzyjne vs sondy rozdzielcze), posługując się przy tym różnymi algorytmami laboratoryjnymi. Obecnie różne grupy ekspertów podkreślają wagę aberracji dodatkowych, występujących niezależnie bądź wspólnie z innymi zaburzeniami (Tab. VI). W ostatnich latach pojawiły się dane wskazujące na związek powielenia fragmentu krótkiego ramienia chromosomu 1 (1p21) lub/i delecji fragmentu jego długiego ramienia (1q21) z pogorszeniem rokowania, co znalazło odbicie w wytycznych ESMO (European Society for Medical Oncology) i IMGW (International Myeloma Working Group) [5-11, 12]. Rola zaburzeń genu MYC nie została jednoznacznie zdefiniowana, zdaje się jednak wiązać z pogorszeniem rokowania [13]. Natomiast współobecność trisomii chromosomów nieparzystych może w pewnej mierze znosić cechy wysokiego ryzyka cytogenetycznego u pacjentów obciążonych delecją TP53 czy translokacjami t(4;16) i t(4;20). Informacje te mają ważne znaczenie kliniczne i mogą w rezultacie spowodować korektę definicji grup ryzyka cytogenetycznego.

W wielu światowych ośrodkach można obecnie zauważyć tendencję do rozszerzania zakresu badania FISH o dodatkowe aberracje, szczególnie przy próbach stosowania nowatorskich programów terapeutycznych. W Klinice Mayo u nowo diagnozowanych chorych na szpiczaka plazmocytoowego do panelu podstawowego FISH dodano sondy znakujące gen TP73 (1p36.3), obszar 1q21, centromery chromosomów 3, 7, 9 i 15 oraz gen MYC (8q24) [14]. Z drugiej jednak strony, wobec postępu leczenia, niektóre z wcześniej wykonywanych oznaczeń tracą w pewnej mierze znaczenie rokownicze, a zmodyfikowany system międzynarodowej klasyfikacji prognostycznej (R-ISS) bierze pod uwagę jedynie status genów TP53, FGFR3 (t(4;14)) i MAF (t(14;16)) [15]. W tej sytuacji, przy ograniczonym dostępie polskich placówek medycznych do zaawansowanych procedur diagnostycznych

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

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

* zmiana obrazu klinicznego, progresja.

i leczniczych, powstało zapotrzebowanie na zdefiniowanie niezbędnego minimum badań FISH w szpiczaku plazmocytowym w warunkach polskich.

Przedstawiony poniżej algorytm diagnostyczny (Ryc. 3A), pozwala na szybkie wykrycie obecności aberracji, najsilniej wpływających na dalsze postępowanie terapeutyczne. W Etapie I końcową ocenę ryzyka cytogenetycznego uzyska około połowa pacjentów, podczas gdy pozostali będą wymagać dalszej diagnostyki. W Etapie II będzie zakończone sprecyzowanie partnera rearanżacji IGH u kolejnych ~20% pacjentów, wykazujących rearanżacje genu FGFR3. Etap III wyłoni grupę przypadków z rearanżacją MAF (około 5–7%), zaś pozostali będą w większości należeć do grupy o rokowaniu standardowym. W tej ostatniej grupie można kontynuować dalsze badania FISH, dla bardziej precyzyjnej oceny ryzyka cytogenetycznego.

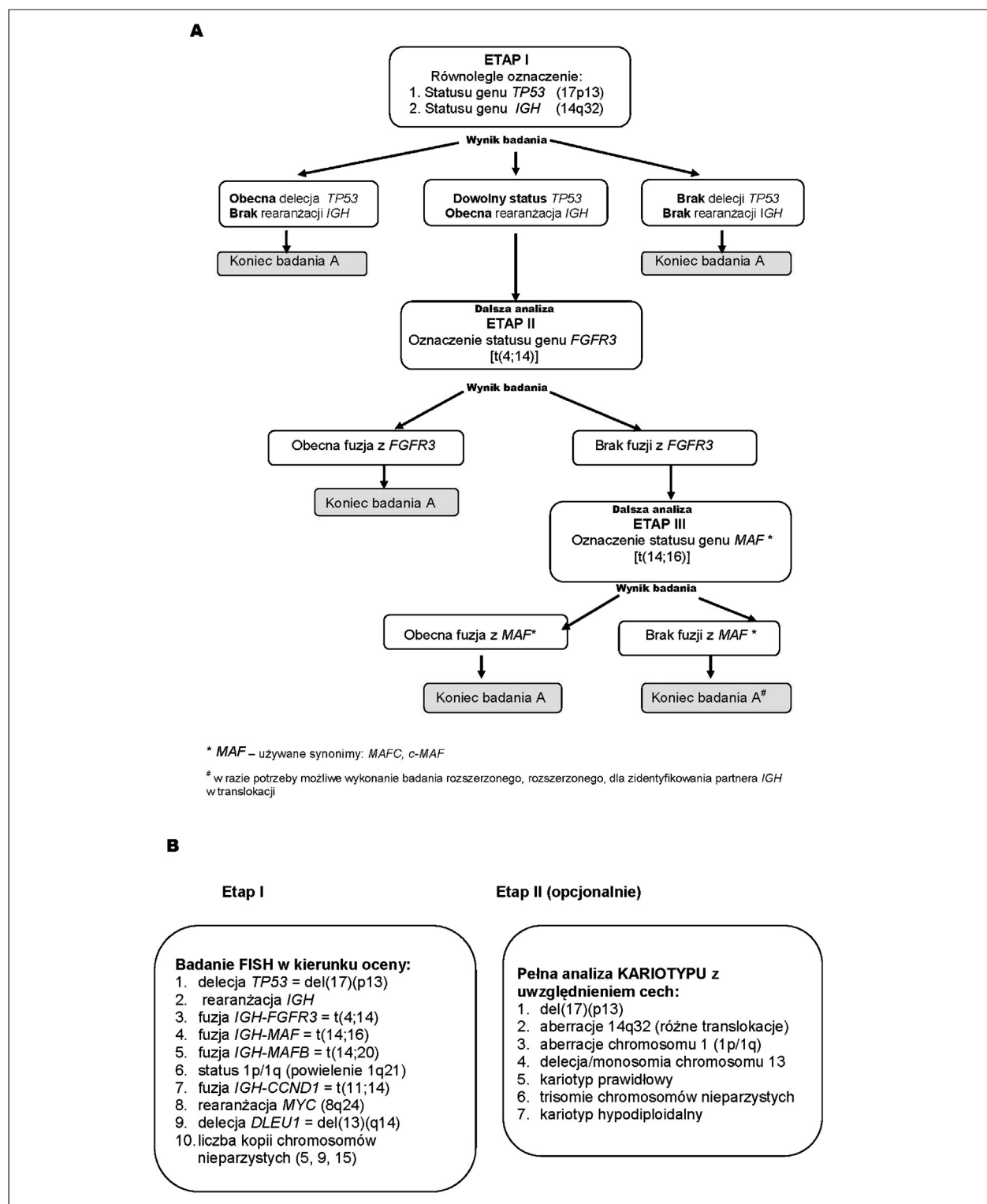
Jednocześnie należy podkreślić wagę i celowość szerokiego badania FISH dla oceny cech rokowniczych u możliwie wielu pacjentów, szczególnie na potrzeby badań klinicznych i opracowań naukowych. W wybranych polskich laborato-

riach cytogenetycznych można wykonać wieloskładnikowe badania techniką FISH, jak i szczegółową ocenę kariotypu komórek plazmatycznych w szpiczaku (Ryc. 3B).

Jakość uzyskanego wyniku badania cytogenetycznego przekłada się wprost na wiarygodność oceny ryzyka, a często – wybór terapii. Dla końcowego efektu również istotne są tu zarówno prawidłowe pobranie materiału do badania, zastosowanie właściwej techniki badania FISH, jak i odpowiedzialna interpretacja uzyskanych wyników. Zalecenia międzynarodowych grup ekspertów jasno określają parametry materiału poddawanego ocenie cytogenetycznej, rekomendowane techniki, a także wytyczne dla interpretacji rezultatu badania (Tabela VII).

Ocena zaawansowania i czynniki rokownicze

W ocenie rokowania w szpiczaku plazmocytowym wykorzystuje się wiele klinicznych i laboratoryjnych wskaźników o różnej wartości prognostycznej, najważniejsze z nich przedstawiono w tabeli VIII.



Ryc. 3 – Ocena cytogenetycznych cech rokowniczych w szpiczaku plazmocytowym. A. Badanie podstawowe: FISH z minimalnym zestawem sond DNA. Algorytm diagnostyczny. B. Badanie rozszerzone: FISH z optymalnym zestawem sond DNA (uzupełnienie: kariotyp). Opracowane przez Zarząd Sekcji Cytogenetyki Hematoonkologicznej PTGC w składzie: E. Chmarzyńska-Mróż, O. Haus, M. Jakóbczyk, D. Koczkołaj, B. Mucha, B. Pieńkowska-Grela, E. Wawrzyniak.

Fig. 3 – Rating prognostic cytogenetic characteristics of multiple myeloma. A. A baseline study: FISH with a minimal set of DNA probes. Diagnostic algorithm. B. The survey extended: FISH optimal set of DNA probes (supplement: karyotype)

Tabela VII – Wymagania wobec materiału i stosowanej metodyki FISH w szpiczaku plazmocytowym
Table VII – Technical requirements for material and FISH methodology in cytogenetic diagnostics of multiple myeloma

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

Klasyfikacja zaawansowania szpiczaka plazmocytoowego wg Duriego i Salmona z roku 1975 [16] oceniała masę nowotworu, w oparciu o badanie stężenia hemoglobiny, wapnia, białka monoklonalnego w surowicy i zmiany osteolityczne w kościach (Tabela IX). Klasyfikacja ta jest coraz rzadziej stosowana i zastępuje się ją przez wprowadzoną w 2005 roku klasyfikację Greippa i wsp. [17] znaną jako Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna – ISS (International Staging System), a obecnie zmodyfikowaną Międzynarodową Klasyfikację Prognostyczną – Revised R-ISS. Klasyfikacja

R-ISS poza dotychczas stosowanymi w skali ISS parametrami: stężeniem β_2 -mikroglobuliny (β_2 -M) i albuminy w surowicy wykorzystuje ocenę ryzyka cytogenetycznego (do grupy wysokiego ryzyka zaliczono chorych z del17p, t(4;14) i t(14;16) oraz stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) (Tabela X i XI).

W chwili obecnej do standardu postępowania w szpiczaku plazmocytoowym należy ocena wskaźników prognostycznych biochemicznych, fenotypowych i cytogenetycznych. Najważniejszym klinicznym czynnikiem prognostycznym jest odpowiedź po leczeniu indukcyjnym.

Tabela VIII – Niekorzystne czynniki rokownicze w szpiczaku plazmocytowym
Table VIII – Adverse prognostic factors in plasma cell myeloma

Ogólne
<ul style="list-style-type: none"> • Wiek > 65 lat • III stadium kliniczne wg Duriego i Salmona lub ISS • Zły stan ogólny przed leczeniem • Niewydolność nerek • Klasa IgA łańcucha ciężkiego • Łańcuch lekki lambda <p>Histologiczne</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plazmoblastyczny i niedojrzały typ rozrostu • Zajęcie szpiku kostnego w postaci litego nacieku <p>Biochemiczne</p> <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 • Podwyższone stężenie IL6 w surowicy • Podwyższone stężenie CRP w surowicy > 6 mg/l • Duże stężenie rozpuszczalnej postaci CD56 (NCAM) w surowicy <p>Immunologiczne</p> <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 we krwi

Tabela IX – Klasyfikacja Duriego i Salmona
Table IX – Durie-Salmon staging system

Stadium I (mała masa nowotworu)
<p>Wszystkie poniższe parametry:</p> <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 \leq 11mg/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 nieodpowiadające stadium I i III
Stadium III (duża masa nowotworu)
<p>Obecny przynajmniej jeden z następujących parametrów</p> <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 > 11 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)

Tabela X – Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytozy (ISS)
Table X – International staging system for plasma cell myeloma (ISS)

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

Tabela XI – Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytozy (R-ISS)
Table XI – Revised international staging system for plasma cell myeloma (R-ISS)

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

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Blood* 2007;109:3489–3495.
- [2] Kumar SK, Mikhael JR, Buadi FK, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: Updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Guidelines. *Mayo Clinic Proc* 2009;84:1095–1110.
- [3] Mikhael JR, Dingli D, Roy V, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: Updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Guidelines 2013. *Mayo Clin Proc* 2013;88:360–376.
- [4] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:e538–e548.
- [5] Prideaux SM, Conway O'Brien E, Chevassut TJ. The Genetic Architecture of Multiple Myeloma Review Article. *Advances in Hematology* 2014;16:864058.
- [6] Luciani B, Papini G, Bocchia M, Gozzetti A. P53 and Molecular Genetics of Multiple Myeloma. Mini Review. *J Blood Disord* 2014;1:3.
- [7] Avet-Loiseau H, Magrangeas F, Moreau F, et al. Molecular heterogeneity of multiple myeloma: pathogenesis,

- prognosis, and therapeutic implications. *J Clin Oncol* 2011;29:1893–1897.
- [8] Teoh PJ, Chng WJ. p53 Abnormalities and Potential Therapeutic Targeting in Multiple Myeloma. Review Article. *Biomed Res Int* 2014;7:17919. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/717919>.
 - [9] Shaughnessy J. Amplification and overexpression of CKS1B at chromosome band 1q21 is associated with reduced levels of p27Kip1 and an aggressive clinical course in multiple myeloma. *Hematology* 2005;10:117–126.
 - [10] Sekiguchi N, Ootsubo K, Wagatsuma M, et al. Impact of C-Myc gene-related aberrations in newly diagnosed myeloma with bortezomib/dexamethasone therapy. *Int J Hematol* 2014;99(3):288–295.
 - [11] Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013;24(Supplement 6):vi133–vi137.
 - [12] Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, et al., International Myeloma Working Group. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia* 2014;28:269–277.
 - [13] Glitza IC, Lu G, Shah R, Bashir Q, Shah N, et al. Chromosome 8q24.1/c-MYC abnormality: a marker for high-risk myeloma. *Leuk Lymphoma* 2015;56:602–607.
 - [14] Rajan AM, Rajkumar SV. Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice. *Blood Cancer Journal* 2015;5:e365. <http://dx.doi.org/10.1038/bcj.2015.92>.
 - [15] Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015;33:2863–2869.
 - [16] Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975;36:842–854.
 - [17] Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:3412–3420.

IV DIAGNOSTYKA OBRAZOWA

Techniki obrazowania pozwalające na dokładne określenie obecności i zasięgu zmian litycznych w przebiegu szpiczaka stanowią niezbędny element wstępnego postępowania, oceny stadium zaawansowania choroby, jako że uszkodzenie narządów docelowych stanowi wskazanie do rozpoczęcia leczenia. Choć konwencjonalna radiografia stosowana jest u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozy od dziesięcioleci i pozostaje ważnym elementem postępowania medycznego, jej dalsze stosowanie charakteryzuje się znacznymi ograniczeniami i wadami, które mogłyby zostać wyeliminowane poprzez przyjęcie w praktyce klinicznej nowych technik obrazowania. Dodatkowo użycie nowych metod obrazowania kośćca umożliwia prawidłową klasyfikację postaci objawowej SLiM CRAB. U pacjentów ze szpiczakiem wykazano użyteczność kliniczną i wartość prognostyczną MRI i FDG-PET/CT, jednak szerokie zastosowanie tych metod ograniczone jest kilkoma czynnikami, takimi jak koszt, dostępność i logistyka stosowania u pacjentów często cierpiących na ciężki ból kostny i niewydolność nerek. Niskodawkowa tomografia komputerowa całego ciała, jako nowoczesna technika obrazowania, oferuje wyższą jakość obrazu

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

Zalety	Wady
WBXR <ul style="list-style-type: none"> • Koszt • Dostępność • Historia stosowania/walidacja • Możliwość lepszego wykrywania zmian w obrębie czaszki, kończyn 	<ul style="list-style-type: none"> • Słaba czułość/niski współczynnik wykrywania zmian • Zmiany w obrazie widoczne jedynie po zaawansowanym uszkodzeniu kości • Dyskomfort pacjenta podczas repozycjonowania, konieczność naświetlenia wielu klisz • Długi czas akwizycji obrazu • Użyteczność ograniczona do zmian kostnych • Możliwość zaistnienia potrzeby powtórzenia badań
WBLDCT <ul style="list-style-type: none"> • Czułość i specyficzność • Informacje nt. struktury trójwymiarowej na potrzeby biopsji lub operacji chirurgicznych wykonywanych pod kontrolą TK, planowania radioterapii • Możliwość uwidaczniania zmian pozaszpikowych, zajęcia szpiku oraz zmian litycznych • Możliwość oceny obciążenia nowotworowego • Szybki czas akwizycji • Niewysoki koszt w porównaniu z MRI czy PET • Wygoda pacjenta 	<ul style="list-style-type: none"> • Możliwość niewykrycia zmian w obrębie żeber i czaszki • Niejasne znaczenie prognostyczne liczby zmian • Wyższa ekspozycja na promieniowanie, koszt
PET/CT <ul style="list-style-type: none"> • Aktywność czynnościowa choroby • Ocena aktywności choroby przed i po leczeniu • Uwidacznia zmiany pozaszpikowe • Obrazy o wartości prognostycznej przed i po leczeniu • Nowe izotopy mogą oferować dodatkowe informacje związane z chorobą 	<ul style="list-style-type: none"> • Wysoki koszt • Ograniczona dostępność • Możliwość omyłkowego uznania zakażenia/stanu zapalnego za aktywność chorobową. • Słaba rozdzielczość przestrzenna <5 mm • Niski stopień wychwytu FGD przez szpiczaka
MRI <ul style="list-style-type: none"> • Brak narażenia na promieniowanie • Umożliwia ocenę przedziału szpikowego, wykrywa nacieki i ogniskowe zmiany szpikowe • Lepsza skuteczność wykrywania ucisku rdzenia kręgowego i mas tkanki miękkiej • Liczba wykrytych zmian ma wartość prognostyczną • Uwidacznia zmiany pozaszpikowe • Informacje nt. struktury trójwymiarowej na potrzeby biopsji lub operacji chirurgicznych wykonywanych pod kontrolą TK, planowania radioterapii 	<ul style="list-style-type: none"> • Wysoki koszt • Długi czas akwizycji, klaustrofobia • Wykluczenie pacjentów z obiektami metalowymi wewnątrz ciała • Podawanie środków kontrastowych przeciwwskazane w ciężkiej niewydolności nerek • Możliwość mylnego zinterpretowania nacieku kostnego jako zmiany osteolitycznej (nadreprezentacja zmian osteolitycznych) • Ograniczenie pola obrazowego, artefakty ruchowe

bez konieczności stosowania środków kontrastujących, poziom szczegółowości 3D o dużym znaczeniu dla planowania biopsji oraz interwencji ortopedycznych i radioterapeutycznych, łatwość wykonania i krótkie czasy akwizycji u pacjentów źle tolerujących długie badania obrazowe (Tab. XIII).

Nowoczesne protokoły niskodawkowej tomografii komputerowej całego ciała (WBLDCT; *whole body low dose computer tomography*) oferują wymienione powyżej korzyści przy poziomach narażenia na promieniowanie porównywalnych z radiografią konwencjonalną. Protokoły WBLDCT można

Tabela XIII – Wytyczne i sugestie dotyczące stosowania zaawansowanych technik obrazowych w szpiczaku plazmocytozowym
Table XIII – Guidelines and suggestions in advanced imaging techniques in multiple myeloma

Techniki obrazowania	Sugestie stosowania
CT/WBLDCT	<p>Zastosowanie techniki należy rozważyć w przypadku pacjentów z bólem kostnym i ujemnym wynikiem radiologicznego badania kośćca: wyższy współczynnik wykrywania mniejszych zmian, niewidocznych w konwencjonalnych obrazach radiograficznych, zwłaszcza zmian w obrębie kręgosłupa i miednicy</p> <p>Ocena ryzyka złamań patologicznych</p> <p>Obrazowanie trójwymiarowe na potrzeby planowania biopsji pod kontrolą TK i radioterapii</p> <p>Brak konieczności stosowania kontrastu ani specjalnego czasu przygotowania do zabiegu</p> <p>Szybki czas akwizycji idealny dla pacjentów z bólem kości źle tolerujących dłuższe badania obrazowe lub zabiegi.</p>
PET/PET-CT	<p>Ocena aktywności choroby na podstawie zmian wewnątrz- i pozakostnych</p> <p>Możliwość określania stadium szpiczaka niewydzielającego</p> <p>Możliwość oceny pacjentów z rzekomą pojedynczą zmianą typu plazmacytoma pod kątem obecności większej liczby zmian</p> <p>Monitorowanie odpowiedzi metabolicznej na leczenie.</p>

Tabela XIII (Ciąg dalszy)

Techniki obrazowania	Sugestie stosowania
MRI	Wyższa czułość obrazowania w przedziale szpiku kostnego Technika wskazana u pacjentów z objawami neurologicznymi wskazującymi na ucisk rdzenia kręgowego lub korzeni nerwów Możliwość określania stadium szpiczaka niewydzielającego Najlepsza technika wykrywania rozmytego zajęcia szpiku Obrazowanie MRI kręgosłupa jest przydatne w diagnostyce, badaniach kontrolnych po przeszczepie komórek macierzystych, ocenie aktywności choroby Wskazane może być wykonanie uzupełniającego badania TK w celu wykrycia obecności zmian osteolitycznych Wg IMWG, obecnie „złoty standard” obrazowania szpiku kostnego

realizować w oparciu o istniejące technologie TK, co umożliwia szeroką dostępność tej metody jako alternatywy dla konwencjonalnej radioterapii we wczesnej diagnostyce i obserwacji kontrolnej pacjentów leczonych w związku ze szpiczakiem mnogim. Techniki MRI i PET są użytecznymi pomocniczymi technikami obrazowania dostarczającymi informacji na temat aktywności choroby oraz zmian wewnątrzszpikowych i pozaszpikowych (Tab. XIII).

LITERATURA DODATKOWA / FURTHER READING

- Wolf MB, Murray F, Kilk K, et al. Sensitivity of whole-body CT and MRI versus projection radiography in the detection of osteolyses in patients with monoclonal plasma cell disease. *Eur J Radiol* 2014;83:1222-30.
- Terpos E, Moulopoulos LA, Dimopoulos MA. Advances in imaging and the management of myeloma bone disease. *J Clin Oncol* 2011;29:1907-15.
- Pianko MJ, Terpos E, Roodman GD, et al. Whole-body low-dose computed tomography and advanced imaging techniques for multiple myeloma bone disease. *Clin Cancer Res*. 2014; 20: 5888-97.
- Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S, et al. Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement. *J Clin Oncol*. 2015; 33: 657-64.

V LECZENIE SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO

Leczenie pierwszego rzutu

U wszystkich chorych z rozpoznaniem na podstawie kryteriów SLiM CRAB, objawowym szpiczakiem plazmocytowym powinno się rozpocząć leczenie. Chorych kategoryzuje się ze względu na wiek i stan ogólny umożliwiający kwalifikację do autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych szpiku. Użycie melfalanu w dużych dawkach wymaga wspomaganie podaniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych w procedurze transplantacji (autoHCT; *autologous haematopoietic stem cell transplantation*). Ze względu na toksyczność autoHCT może być oferowana tylko młodszym (poniżej 70. r.ż.) chorym nieobarczonym istotnymi schorzeniami towarzyszącymi, w dobrym stanie ogólnym. W leczeniu chorych niekwalifikujących się do procedury autoHCT można stosować melfalan w małych dawkach. Jest on przeciwwskazany u chorych młodszych i w dobrym stanie

ogólnym kwalifikowanych do autoHCT 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. Wyniki międzynarodowego badania MM-020, znanego też jako FIRST, rozszerzającego rejestrację lenalidomidu o leczenie chorych w pierwszej linii dowodzą, że skuteczne protokoły leczenia indukującego chorych niekwalifikujących się do transplantacji mogą nie zawierać melfalanu.

Celem leczenia pierwszego rzutu jest uzyskanie remisji i wydłużenie przeżycia wolnego od choroby oraz całkowitego przeżycia chorych. Leczenie grupy chorych niekwalifikujących się do procedury autoHCT bazuje na protokołach opartych na melfalanie w małych dawkach z dodatkiem nowszych leków tj.: bortezomibu, talidomidu i lenalidomidu. Protokoły te to: VMP (bortezomib, melfalan, prednizon) (Tab. XIV) i MPT (melfalan, prednizon, talidomid) i oraz Rd (lenalidomid, deksametazon) lub MPR-R (melfalan, prednizon, lenalidomid, dostępny od 2015 ze względu na rozszerzenie rejestracji lenalidomidu w pierwszej linii leczenia w Europie, obecnie bez finansowania w ramach programu lekowego). Alternatywnie można zastosować protokoły CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon) z możliwą redukcją dawek lub MP (melfalan, prednizon). W praktyce klinicznej, w tej grupie chorych używane są też schematy VCD, w rzadkich przypadkach pierwotnej polineuropatii BP (bendamustyna, prednizon) a niekiedy VTD z redukcją dawek cyklofosfamidu, talidomidu i bortezomibu zależnie od wieku i stanu sprawności ogólnej.

Skuteczność kliniczną dołączenia bortezomibu do schematu MP oceniano u 682 chorych w randomizowanym badaniu fazy III VISTA. W ostatniej publikacji podsumowującej wyniki badania z medianą *follow-up* wynoszącą 60 miesięcy obserwowano 31% redukcji ryzyka zgonu w przypadku schematu MPV [1]. Obserwowano istotne wydłużenie PFS 30,7 vs 20,5 miesiąca oraz OS 56,4 vs 43,1 w grupie otrzymującej leczenie według protokołu MPV. Podsumowując sześć randomizowanych badań fazy III porównujących schematy MPT i MP, w 5 osiągnięto wydłużenie czasu wolnego od progresji (*progression-free survival*; PFS) w grupie chorych otrzymujących leczenie według protokołu MPT, a w 3 obserwowano dodatkowo przedłużenie czasu całkowitego przeżycia (*overall survival*; OS) [2]. Dnia 20 lutego 2015 r. Komisja Europejska zatwierdziła stosowanie lenalidomidu w terapii dorosłych chorych na SzP wcześniej nieleczonych, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych. Swoją decyzję Komisja Europejska

Tabela XIV – Schematy leczenia osób niekwalifikujących się do transplantacji
Table XIV – Treatment protocols for patients who are not eligible for transplantation

Lek	Dawka	Droga podania	Dni podania	Uwagi
MPT[#]				
Melfalan	9 mg/m ²	p.o.	1-4	Cykle 42-dniowe (9 cykli)
Prednizon	60 mg/m ²	p.o.	1-4	
Bortezomib	1,3 mg/m ²	s.c. lub i.v.	1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 (w cyklach 1-4) 1, 8, 22, 29 (w cyklach 5-9)	
VMP				
Melfalan	4 mg/m ²	p.o.	1-7	Cykle powtarzane co 4 tygodnie (6-12 cykli)
Prednizon	40 mg/m ²	p.o.	1-7	
Talidomid [†]	100 mg/d.	p.o.	à la longue	
Rd				
Lenalidomid [*]	25 mg/d	p.o.	1-21	cykle 28-dniowe w pierwszych 4 cyklach
deksametazon	40 mg/d	p.o.	1-4 9-12 17-20	
deksametazon	40 mg/d	p.o.	1-4 lub 1, 8, 15, 22	w pozostałych cyklach
MPR				
Melfalan	0,18 mg/kg	p.o.	1-4	Cykle 28-dniowe (9 cykli)
Prednizon	2 mg/kg	p.o.	1-4	
Lenalidomid [*]	10 mg	p.o.	1-21 [*] po cyklu 9. podtrzymywanie do progresji	
* zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej: ASA w dawce 75-150 mg/d p.o. lub drobnocząsteczkowej heparyny w dawce profilaktycznej s. c.				
[#] redukcja dawek ze względu na wiek i stan ogólny jak w tabeli XXII				

oparła na dwóch badaniach klinicznych: MM-020 [3] oraz MM-015 [4]. Badanie FIRST MM-020 jest jednym z największych wieloośrodkowych, randomizowanych badań otwartych III fazy, które obejmowało 1623 nowo zdiagnozowanych chorych na SzP niekwalifikujących się do przeszczepienia. Pacjenci zostali losowo przypisani do jednego z trzech schematów: 535 chorych w 28-dniowych cyklach przyjmowało doustnie lenalidomid oraz małe dawki deksametazonu aż do progresji choroby (grupa Rd), kolejnych 541 pacjentów leczonych było lenalidomidem oraz deksametazonem przez 18 cykli (72 tygodnie, grupa Rd18), natomiast u 547 chorych przez 12 42-dniowych cykli (72 tygodnie) stosowano melfalan, prednizon oraz talidomid (grupa MPT). Głównym punktem końcowym badania był czas wolny od progresji (PFS), który był statystycznie istotnie dłuższy w grupie Rd leczonej w sposób ciągły w porównaniu z grupami MPT i Rd18 (mediana PFS wyniosła odpowiednio: 26,0; 21,9 i 21,0 miesiąca; $p < 0,001$). Mediana całkowitego przeżycia (OS) dla chorych Rd wyniosła 58,9 miesiąca, podczas gdy u chorych przyjmujących MPT mediana OS równa była 48,5 miesiąca (współczynnik ryzyka względnego [HR]: 0,75; 95% przedział ufności [CI]: 0,62-0,90). Kolejne przytoczone przez Komisję Europejską badanie MM-015 to wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane placebo, które obejmowało 459 chorych na nowo zdiagnozowanego SzP w wieku ≥ 65 . r.ż., niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepienia. W analizie porównano terapię dziewięcioma 28-dniowymi cyklami melfalanu, prednizonu i lenalidomidu, po których stosowano lenalidomid w leczeniu podtrzymującym do progresji nowotworu (MPR+R, $n = 152$) z terapią melfalanem, prednizonem i lenalidomidem, po których chorzy przyjmowali placebo do progresji choroby (MPR+p, $n = 153$) oraz dziewięcioma 28-dniowymi cyklami melfalanu i prednizonu, po których

pacjenci do progresji SzP otrzymywali placebo (MP+p, $n = 154$). Punktem końcowym był PFS, który był statystycznie istotnie dłuższy w grupie MPR+R w porównaniu z MPR+p i MP+p, wynosił odpowiednio: 27,4, 14,3 oraz 13,1 miesiąca ($p < 0,001$). Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic OS pomiędzy analizowanymi schematami.

Chorzy kwalifikujący się do autoHCT powinni otrzymać leczenie indukujące wg protokołów VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon), VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon) lub w wyjątkowych przypadkach CTD (Tab. XV). Protokoły wykorzystujące bortezomib są bardziej skuteczne od CTD i powinny być stosowane preferencyjnie. Przy doborze schematu konieczne jest uwzględnienie profilu bezpieczeństwa. Do procedury autoHCT kwalifikuje się chorych w wieku < 70 . r.ż. w dobrym stanie biologicznym. Zarówno optymalny czas kolekcjonowania komórek krwiotwórczych, jak i wykonania przeszczepienia nie zostały określone. Z jednej strony, istnieją wskazania do pobierania komórek krwiotwórczych wcześniej, tj. po 3-4 cykly terapii indukującej, opierające się na przeświadczeniu o większej skuteczności takiej procedury. Z drugiej strony materiał przeszczepowy pobrany wcześniej przed uzyskaniem głębszych odpowiedzi będzie w większym stopniu zanieczyszczony komórkami szpiczakowymi. Zgodnie z rekomendacjami europejskimi i amerykańskimi, wszyscy kwalifikujący się do procedury autoHCT powinni po terapii indukującej otrzymać konsolidację leczenia w postaci melfalanu w dużych dawkach (HDT) i autoHCT, niezależnie od uzyskanej odpowiedzi.

W przypadku braku odpowiedzi na leczenie indukujące CTD, celowe wydaje się poprzedzenie kolekcji komórek krwiotwórczych leczeniem II linii obejmującym protokoły z bortezomibem. Terapia bortezomibem przed autoHCT może przyczynić się do istotnej redukcji masy nowotworu

Tabela XV – Schematy trójlekowe stosowane w leczeniu indukującym chorych kwalifikujących się do transplantacji
Table XV – Induction protocols for patients who are candidates for transplantation

Lek	Dawkowanie	Droga podania	Dzień podania	Uwagi
VTD				
Bortezomib	1,3 mg/m ²	s.c. lub i.v.	1, 4, 8, 11	cykle powtarzane co 3 tygodnie
Talidomid [†]	100–200 mg	p.o.	1–21	
Deksametazon	20–40 mg	p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	
VCD				
Bortezomib	1,3 mg/m ²	s.c. lub i.v.	1, 4, 8, 11	cykle powtarzane co 3 tygodnie
Cyklofosfamid	300–500 mg/m ²	p.o.	1, 8	
Deksametazon	20–40 mg	p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	
PAD				
Bortezomib	1,3 mg/m ²	s.c. lub i.v.	1, 4, 8, 11	cykle powtarzane co 4 tygodnie
Doksorubicyna	4,5–9 mg/m ²	i.v.	1–4	
Deksametazon	20 mg	p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 17–20	
CTD				
Cyklofosfamid	500 mg/m ² /d lub 625 mg/m ² /d	i.v. p.o.	1 lub podzielić 1–4	cykle powtarzane co 3 tygodnie
Talidomid [†]	100 mg/d	p.o.	à la longue	
Deksametazon	20 mg/d	p.o.	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.

i zmniejszenia ryzyka kontaminacji materiału przeszczepowego klonogennymi komórkami szpiczaka, choć znaczenie tego efektu nie zostało dotąd jednoznacznie udowodnione. Oddzielnym problemem jest neurotoksyczność talidomidu

u części chorych. W razie wystąpienia takiej neurotoksyczności w II stopniu WHO celowe jest zastąpienie protokołu opartego na talidomidzie protokołem zawierającym lenalidomid. W opublikowanych w 2014 roku zaleceniach *European*

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

Remisja całkowita (CR; complete remission):	<ul style="list-style-type: none"> • ujemna immunofiksacja w surowicy i moczu (2x), • < 5% plazmocytołów w szpiku (nie wymagane powtarzanie biopsji szpiku) • całkowite zniknięcie guzów plazmocytołów w tkankach miękkich
Rygorystyczna remisja całkowita (sCR; stringent CR) – jak w CR oraz:	<ul style="list-style-type: none"> • prawidłowy współczynnik FLC • nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana immunofluorescencją lub immunohistochemicznie (klonalność: proporcja komórek κ[+]/ λ[+] > 4:1 albo < 1:2, ocena min. 100 plazmocytołów)
Immunofenotypowa remisja całkowita – jak CR oraz:	<ul style="list-style-type: none"> • nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana metodą cytometryczną (analiza co najmniej miliona komórek oraz użycie co najmniej 4-kolorowej cytometrii)
Molekularna remisja całkowita – jak CR oraz	<ul style="list-style-type: none"> • nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana przy użyciu allelo-swoistej polimerazowej reakcji łańcuchowej (ASO-PCR) przy czułości 10⁻⁵
Bardzo dobra remisja częściowa (VGPR; very good partial remission):	<ul style="list-style-type: none"> • białko M wykrywalne w surowicy i moczu immunofiksacją, ale niewidoczne w elektroforezie lub ≥ 90% redukcji białka M w surowicy • białko M w moczu < 100 mg/24 h
Remisja częściowa (PR; partial remission):	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 50% redukcji białka M w surowicy • ≥ 90% redukcji białka M w moczu 24-h, lub poniżej < 200 mg/24-h • jeżeli przy rozpoznaniu były obecne guzy plazmocytołów w tk. miękkich, dodatkowo do ww. kryteriów wymaga się ≥ 50% redukcji ich rozmiaru
Stabilizacja choroby (SD; stable disease)	<ul style="list-style-type: none"> • niespełnione kryteria CR, VGPR, PR lub progresji choroby (PD)
Progresja choroby (PD; progressive disease) – wymagane przynajmniej jedno w porównaniu z najlepszą odpowiedzią:	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 25% wzrostu białka M w surowicy, pod warunkiem, że absolutny wzrost wynosi co najmniej 0,5 g/dl • jeżeli białko M nie spadło poniżej 5 g/dl, PD definiuje wzrost o ≥ 1 g/dl • > 25% wzrostu białka M w moczu dobowym pod warunkiem, że absolutny wzrost wynosi powyżej > 200 mg/24 h • gdy brak mierzalnego białka M w surowicy i moczu: > 25% wzrostu różnicy stężeń pomiędzy klonalnym łańcuchem w FLC a łańcuchem nieklonalnym (wartość absolutna wzrostu o minimum > 10 mg/dl) • > 25% wzrostu odsetka plazmocytołów w szpiku (absolutny % wzrostu ≥ 10%) • nowe zmiany kostne lub plazmocytołów w tk. miękkich albo udokumentowane powiększenie rozmiaru zmian kostnych lub w tk. miękkich • hiperkalcemia (skorygowany Ca²⁺ w surowicy > 11,5 mg/dl lub 2,65 mmol/l) jednoznacznie związana z proliferacją

Tabela XVII – Definicje odpowiedzi na leczenie wg IMWG dla choroby łańcuchów lekkich
Table XVII – Response to therapy acc. to IMWG for light chain disease

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

Myeloma Network podkreśla się, że protokół indukujący przed autoHCT powinien zawierać 3 leki [4]. Schematy, które – na podstawie medycyny opartej na dowodach – uzyskały największą siłę rekomendacji – 1A, to PAD (bortezomib, adriamycyna, deksametazon) i VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon). Połączenie bortezomibu z cyklofosfamidem i deksametazonem (protokół VCD) uzyskało wskaźnik dowodu 2B. Obecnie schematy z bortezomibem są dostępne w Polsce dla tej grupy pacjentów w ramach katalogu chemioterapii.

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

Podstawą do stwierdzenia reakcji na leczenie jest ustępowanie objawów choroby związanych ze szpiczakiem oraz redukcja monoklonalnych plazmocytołów w szpiku/ zmniejszenie rozmiarów guza plazmocytoma z towarzyszącą redukcją ilości białka M w surowicy i moczu (pod warunkiem możliwości pomiaru ilościowego białka M metodą elektroforezy lub immunofiksacji, tzn. w surowicy stężenie

≥10 g/l, a w moczu wydalanie ≥200 mg/24 h obliczane na podstawie próbki z moczu zagęszczonego).

Dla ułatwienia precyzyjnej oceny skuteczności prowadzonej terapii zaleca się dokonywanie oceny odpowiedzi szpiczaka plazmocytołowego na leczenie wg ujednoczonych kryteriów przyjętych przez *International Myeloma Working Group* (IMWG) w 2006 roku oraz zaktualizowanych w 2014, opisujących następujące kategorie odpowiedzi [5, 6]:

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

Szczegółowe kryteria odpowiedzi wg IMWG umieszczono w tabeli XVI.

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

Tabela XVIII – Definicje nawrotu szpiczaka wg IMWG
Table XVIII – Myeloma relapse acc. to IMWG

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

wykazanie radiologicznej progresji kostnej w porównaniu ze stanem wyjściowym w RTG.

W postaciach szpiczaka, w których mierzalne są jedynie wolne łańcuchy lekkie w surowicy (choroba łańcuchów lekkich; FLC >10 mg/l), stosuje się kryteria odpowiedzi wg IMWG dla kategorii odpowiedzi PR, VGPR oraz CR jak w tabeli XVII.

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

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

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

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906–917.
- [2] Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood* 2011;118:1239–1247.
- [3] Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al., FIRST Trial Team. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med* 2014;371:906–917.
- [4] Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al., MM-015 Investigators. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1759–1769.
- [5] Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, et al. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2014;99:232–242.
- [6] Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al., International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467–1473.

VI TRANSPLANTACJA KRWIOTWÓRCZYCH KOMÓREK MACIERZYSTYCH

Terapia wysokodawkowana (HDT) wspomagana transplantacją autologicznych macierzystych komórek krwiotwórczych (autoHCT)

Szpiczak plazmacytowy (MM) cechuje się wrażliwością na chemioterapię i radioterapię. Zastosowanie powyższych

metod w dawkach mieloablacyjnych, tj. związanych z nieodwracalnym uszkodzeniem szpiku kostnego przyczynia się do wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) i całkowitego czasu przeżycia (OS) [1, 2]. Terapia wysokodawkowana (HDT) wspomagana transplantacją autologicznych macierzystych komórek krwiotwórczych (autoHCT) jest standardem postępowania u chorych na MM spełniających określone kryteria kwalifikacji [3].

Kwalifikacja do autoHCT

1. Umownie: wiek do 70 lat. Decyduje jednak stan biologiczny, wobec czego nie ma ściśle ustalonej górnej granicy wieku metrykalnego.
2. Stan sprawności wg Karnofskiego ≥ 90 , indeks chorób współistniejących (HCT-CI) ≤ 2 . U chorych niespełniających powyższych kryteriów można rozważyć HDT ze zredukowanymi dawkami cytostatyków.

Źródło komórek krwiotwórczych. Mobilizacja

Preferowanym źródłem komórek krwiotwórczych jest krew obwodowa. W porównaniu ze szpikiem cechuje się mniejszym zanieczyszczeniem komórkami szpiczaka i szybszą regeneracją krwiotworzenia po transplantacji. Materiał pobiera się za pomocą leukaferazy, po uprzedniej mobilizacji polegającej na zastosowaniu czynnika wzrostu kolonii granulocytowych (G-CSF) samodzielnie bądź w skojarzeniu z chemioterapią (Tab. XIX). Minimalna liczba komórek CD34 + przewidzianych do pojedynczej procedury autoHCT to 2×10^6 /kg m.c., a do podwójnej procedury – 5×10^6 /kg m.c. Monoterapia G-CSF wiąże się z mniejszą liczbą zgromadzonych komórek i powinna być rozważana głównie u chorych bez obecności czynników ryzyka niepowodzenia mobilizacji, do których należą:

- duża liczba wcześniejszych cykli, linii chemioterapii,
- uprzednie stosowanie leków mielotoksycznych (np. melfalan, analogi puryn), lenalidomidu,
- uprzednie napromienianie na obszar miednicy,
- małopłytkowość.

Do najbardziej skutecznych należą schematy z arabinyzydem cytozynowym i etopozydem [4, 5]. W przypadku niepowodzenia wcześniejszych prób mobilizacji bądź przy małej liczbie krążących komórek CD34+ w okresie oczekiwanych leukaferaz należy rozważyć zastosowanie pleryksaforu [6].

Czas mobilizacji komórek krwiotwórczych i ich transplantacji

Nie ma danych pochodzących z prospektywnych badań klinicznych, które pozwalałyby na określenie optymalnego czasu poboru komórek do autoHCT. Uważa się, że powinno to nastąpić po 3–4 kursów leczenia indukującego, pod warunkiem uzyskania co najmniej częściowej odpowiedzi (PR). W przeciwnym razie można rozważyć wydłużenie leczenia indukującego lub zastosowanie terapii II linii.

Tabela XIX – Schematy mobilizacyjne
Table XIX – Mobilization protocols

Lek	Dawkowanie	Dzień stosowania	Dawka łączna	Oczekiwany dzień leukaferazy
Cyklofosfamid				12-15
Cyklofosfamid	1,5-4,0 g/m ² /d i.v.*	1	1,5-4,0 g/m ²	
Mesna	1,2-3,2 g/m ² /d i.v.*	1	1,2-3,2 g/m ²	
G-CSF	10 µg/kg/d s.c.	Od dnia 5		
Arabinozyd cytozynowy				13-16
Arabinozyd cytozynowy	400 mg/m ² /d co 12 h i.v.	1, 2, (3)*	1,6 g/m ² (2,4 g/m ²)*	
G-CSF	5-10 µg/kg/d s.c.	Od dnia 5		
Etopozyd				10-13
Etopozyd	375 mg/m ² /d i.v. (800 mg/m ² /d i.v.)*	1, 2	0,75 g/m ² (1,6 g/m ²)*	
G-CSF	10 µg/kg/d s.c.	Od dnia 5		
G-CSF + Pteryksafor				5
G-CSF	5-10 µg/kg/d s.c.	1-5 (maks. 7)		
Pteryksafor	240 µg/kg/d s.c.	Od dnia 4		
Monoterapia G-CSF				5
G-CSF	10 µg/kg/d s.c.	1-5 (maks. 7)		

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

Uzyskanie PR nie jest jednak warunkiem bezwzględny. HDT daje szansę uzyskania odpowiedzi u chorych z opornością choroby [7].

Rodzaj HDT. Podwójna autoHCT

Standardowym leczeniem mieloablacyjnym u chorych na MM jest stosowanie monoterapii melfalanem w dawce 200 mg/m² i.v. w dobie -2 (lub w dawkach podzielonych w dniach -3, -2). Wykazano jego przewagę nad skojarzeniami z innymi cytostatykami czy też napromienianiem całego ciała [8, 9]. W przypadku chorych z dużym ryzykiem powikłań dawka melfalanu może być zmniejszona do 140 mg/m². W protokół mieloablacyjny można też wkomponować bortezomib.

Wyniki niektórych prospektywnych badań klinicznych wskazują na przewagę tandemowej autoHCT nad pojedynczą procedurą w odniesieniu do PFS i OS [10]. Metaanaliza wszystkich badań nie potwierdziła jednak takiego efektu [11]. Z drugiej strony, w jedynym randomizowanym badaniu dotyczącym roli autoHCT w dobie leków immunomodulujących stosowano podwójną procedurę (melfalan 2 x 200 mg/m²), która w porównaniu z konsolidacją 6 x MPR (melfalan, prednizon, lenalidomid) cechowała się większym prawdopodobieństwem wydłużenia PFS i OS [12]. Drugą autoHCT należy stosować po 3-4 miesiące od pierwszej procedury, jednak nie później niż 6 miesięcy. Decyzja o tandemowej autoHCT powinna być rozważana indywidualnie. Uważa się, że największą korzyść odnoszą chorzy, którzy nie uzyskali co najmniej bardzo dobrej częściowej odpowiedzi (VGPR) po pierwszym zabiegu. Alternatywną strategią jest pozostawienie części zabezpieczonych komórek i wykonanie drugiej autoHCT w przypadku progresji.

Transplantacja allogenicznych macierzystych komórek krwiotwórczych

Transplantacja allogenicznych komórek krwiotwórczych (alloHCT) od dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego jest uważana za jedyną metodę dającą szansę wyleczenia. Wynika to z braku zanieczyszczenia materiału przeszczepowego komórkami szpiczaka oraz z możliwości zajścia reakcji immunologicznej „przeszczep-przeciw-szpiczakowi”. Wadą jest znacznie większe ryzyko śmiertelnych powikłań. Historycznie, po przygotowaniu mieloablacyjnym, sięgało ono 30% [13].

Zmniejszenie intensywności przygotowania (RIC) wiąże się z mniejszą śmiertelnością i lepszą tolerancją, ale i większym ryzykiem progresji. Można stosować RIC-alloHCT poprzedzone mieloablacyjnym autoHCT. Aktualne rekomendacje preferują auto/alloHCT nad alloHCT, jednak rola takiego postępowania, pomimo przeprowadzenia wielu prospektywnych badań klinicznych, nie została jednoznacznie określona [14, 15].

Uważa się, że alloHCT może być rozważone u chorych młodszych, z obecnością cytogenetycznych czynników ryzyka oraz z niesatysfakcjonującą odpowiedzią na leczenie indukujące. Najczęściej stosowane protokoły przygotowania to napromienienie całego ciała lub melfalan, oba w skojarzeniu z fludarabiną. Intensywność leczenia powinna być dobrana indywidualnie, zależnie od stadium choroby i stanu biologicznego pacjenta.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma.

- Intergroupe Francais du Myelome. *N Engl J Med* 1996;335: 91-97.
- [2] Koreth J, Cutler CS, Djulbegovic B, et al. High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13: 183-196.
 - [3] Shah N, Callander N, Ganguly S, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma: Guidelines from the ASBMT. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.03.002>.
 - [4] Giebel S, Kruzel T, Czerw T, et al. Intermediate-dose Ara-C plus G-CSF for stem cell mobilization in patients with lymphoid malignancies, including predicted poor mobilizers. *Bone Marrow Transplant* 2013;48: 915-921.
 - [5] Wood WA, Whitley J, Moore D, et al. Chemomobilization with Etoposide is Highly Effective in Patients with Multiple Myeloma and Overcomes the Effects of Age and Prior Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:141-146.
 - [6] DiPersio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A, et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood* 2009;113:5720-5726.
 - [7] Vij R, Kumar S, Zhang MJ, et al. Impact of pretransplant therapy and depth of disease response before autologous transplantation for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:335-341.
 - [8] Moreau P, Facon T, Attal M, et al. Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial. *Blood* 2002;99:731-735.
 - [9] Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J, et al. Busulfan 12 mg/kg plus melphalan 140 mg/m² versus melphalan 200 mg/m² as conditioning regimens for autologous transplantation in newly diagnosed multiple myeloma patients included in the PETHEMA/GEM2000 study. *Haematologica* 2010;95:1913-1920.
 - [10] Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;349:2495-2502.
 - [11] Naumann-Winter F, Greb A, Borchmann P, et al. First-line tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation versus single high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in multiple myeloma, a systematic review of controlled studies. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004626.pub3>.
 - [12] Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2014;371:895-905.
 - [13] Gahrton G, Svensson H, Cavo M, et al. Progress in allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparison between transplants performed 1983-93 and 1994-8 at European Group for Blood and Marrow Transplantation centres. *Br J Haematol* 2001;113:209-216.
 - [14] Anderson KC, Alsina M, Atanackovic D, et al. NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2016. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14:389-400.
 - [15] Kharfan-Dabaja MA, Hamadani M, Reljic T, et al. Comparative efficacy of tandem autologous versus autologous followed by allogeneic hematopoietic cell

transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hematol Oncol* 2013;6:2.

VII LECZENIE PODTRZYMUJĄCE

Talidomid

Talidomid jest lekiem najlepiej przebadanym w podtrzymywaniu odpowiedzi u chorych na szpiczaka. Wyniki badania grupy brytyjskiej 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 [1]. Talidomid jest skuteczny zarówno u chorych leczonych intensywnie, jak i leczonych standardowymi dawkami chemioterapii. Wg bieżących wytycznych NCCN, stosowanie talidomidu w podtrzymywaniu jest „silnym zaleceniem” (kategoria 1).

Zaleca się podtrzymywanie talidomidem 50-100 mg/d *à* lalogue *p.o.* do czasu wystąpienia toksyczności (przeciętnie ok. 1 roku), 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 autoHCT, jak też i u chorych starszych [2].

Skuteczność lenalidomidu jest niezależna od głębokości odpowiedzi na autoHCT czy czynników ryzyka związanych z chorobą. Lek jest dobrze tolerowany, nie wykazuje neurotoksyczności, a pewnym ograniczeniem w leczeniu podtrzymującym po autoHCT jest mielotoksyczność. Z tego powodu w podtrzymywaniu zaleca się dawki mniejsze niż w leczeniu indukcyjnym: 10-15 mg/d. Dotychczas w badaniach klinicznych nie stwierdzono utraty korzyści ze stosowania podtrzymywania lenalidomidem na skutek wystąpienia kolejnych chorób rozrostowych u chorych na szpiczaka w nieco większym odsetku niż w grupach kontrolnych, także u chorych stosujących lenalidomid >24 miesięcy, niemniej należy wziąć to pod uwagę w przypadku młodszych chorych. Europejska Agencja ds. Leków (EMA) uznała, że lenalidomid może być stosowany w leczeniu pod warunkiem uwzględnienia 4-krotnie większego ryzyka powstawania drugich pierwotnych nowotworów, które to ryzyko powinno być omówione z chorym przed rozpoczęciem leczenia. Wg bieżących wytycznych NCCN [3], stosowanie lenalidomidu w podtrzymywaniu jest „silnym zaleceniem” (kategoria 1).

Bortezomib

Ze względu na istotną toksyczność neurologiczną stosowanie borteomibu u chorych uprzednio leczonych talidomidem lub chemioterapią z bortezomibem napotyka na ograniczenia, z kolei zaletą jest możliwość stosowania go u chorych z niewydolnością nerek. Wykazano zwiększenie odsetka

odpowiedzi po leczeniu podtrzymującym zawierającym bortezomib, co wskazuje na efekt konsolidujący remisję. W pojedynczym badaniu wykazano poprawę OS po podtrzymywaniu bortezomibem u chorych po autoHCT.

Skuteczną metodą leczenia o małej toksyczności jest stosowanie bortezomibu w podtrzymywaniu 1x w tygodniu podskórnym. Podtrzymywanie bortezomibem 1,3 mg/m²/d s.c. co 1-4 tygodni można rozważyć u wybranych chorych wrażliwych na lek.

Wg bieżących wytycznych NCCN stosowanie bortezomibu w podtrzymywaniu jest „słabym zaleceniem” (kategoria 2A).

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood* 2012;119:7-15.
- [2] Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1782-1791.
- [3] Anderson KC, Alsina M, Atanackovic D, et al. NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2016. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14:389-400.

VIII LECZENIE NAWROTOWYCH I OPORNÝCH POSTACI SZPICZAKA

Leczenie opornych i nawrotowych postaci szpiczaka

Szpiczak plazmocytowy pozostaje nawrotową i nieuleczalną chorobą. Przebyta terapia usuwając kłony lekowrażliwe, zwalnia zasoby niszy szpikowej dla klonów agresywnych, czemu towarzyszy kumulacja aberracji wywołana niestabilnością genomu, co z kolei implikuje konieczność wczesnego stosowania wielolekowych terapii o możliwie najwyższej skuteczności wobec różnorodnych klonów szpiczaka. Monoterapia lekiem z nowej generacji (talidomid, lenalidomid, bortezomib) jest stosowana rzadko, w wybranych sytuacjach, gdy spodziewana toksyczność ogranicza stosowanie układów złożonych. Zazwyczaj nowe leki stosowane są w różnych kombinacjach z tradycyjnymi czynnikami cytotoksycznymi, co pozwala na uzyskanie odpowiedzi i wydłużenie PFS u większości pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem, chociaż wciąż nie udaje się uzyskać istotnej poprawy OS.

Stosując kombinacje 2-lekowe (talidomid, lenalidomid, bortezomib, pomalidomid + deksametazon albo cytostatyk), można oczekiwać całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR) rzędu 41-61% [1]. W przypadku kombinacji 3- i 4-lekowych (bortezomib, karfilzomib ± lek immunomodulujący ± Dex ± cytostatyk) wyniki wielu badań wskazują na większą skuteczność, gdzie co najmniej PR uzyskało 57-87% chorych, ale należy się liczyć ze wzrostem toksyczności.

Ocenę porównawczą skuteczności poszczególnych programów leczenia utrudnia zróżnicowanie badanych grup chorych, podawanie przeżycia dla różnych punktów czasowych, a przede wszystkim brak w randomizowanych bada-

niach bezpośrednich porównań układów leczenia opartych na nowych lekach z różnych klas [1-7]. Obecny stan wiedzy nie pozwala więc jednoznacznie wskazać najlepszego układu chemioterapii ratunkowej. Podstawą doboru leczenia jest zasada stosowania co najmniej 1 leku nowej generacji, w połączeniu z kortykosteroidem i/lub cytostatykiem w układzie, na który nie rozwinęła się oporność i który nie spowoduje nieakceptowalnej toksyczności. Część chorych nie odpowiada na nowe leki, a ci, którzy odpowiedzieli na to leczenie, ponownie mają nawrót choroby albo z czasem stają się oporni na nowe leki. O ile odpowiedź na leczenie pierwszoliniowe u większości chorych nie przekracza 3 lat, o tyle czas jej trwania skraca się po każdym kolejnym nawrocie. Najgorsze rokowanie mają chorzy z nawrotem opornym na lenalidomid i bortezomib, u których mediany PFS i OS wynoszą odpowiednio tylko 5 i 9 miesięcy.

Szpiczak oporny na leczenie indukujące

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

Podstawą decyzji terapeutycznych jest ocena, czy chorzy mogą być kandydatami do chemioterapii wysokodawkowej (*high dose therapy*; HDT) wspomaganą autoHCT (grupy „fit” lub „go-go”). Częstość odpowiedzi u chorych pierwotnie opornych jest szacowana na 70% [8].

Kandydaci do HDT

Pacjenci z chorobą oporną, ale stabilną klinicznie powinni być kwalifikowani do leczenia HDT z autoHCT, które pozwala przełamać oporność. Takie stanowisko jest prezentowane w zaleceniach NCCN czy *British Committee for Standards in Haematology* (BCSH) i ma najwyższą, I kategorię rekomendacji [9, 10, 11]. Z reguły zaleca podanie leczenia cytoredukującego przed HDT, które powinno być dobrane z uwzględnieniem stopnia naciekania szpiku, chorób współistniejących i toksyczności poprzedniej terapii. Brak jest porównania odnośnie do wyboru optymalnej terapii indukującej w tej grupie chorych. Pacjenci z chorobą progresywną powinni być kwalifikowani do leczenia w badaniach klinicznych. Należy zwrócić uwagę na takich chorych już w trakcie pierwszoliniowego leczenia, gdyż często mają rokowniczo negatywne cechy genetyczne. Ważne jest, aby takich pacjentów zidentyfikować wcześniej i optymalizować leczenie, unikając nieskutecznych programów powodujących toksyczne następstwa. Ważne jest monitorowanie białka Bence-Jonesa w moczu dla uniknięcia uszkodzenia nerek, a u pacjentów ze znaczną proteinurią (>1 g/dobę) należy unikać stosowania związków platyny.

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

(bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid i etopozyd) w przypadku szczególnie agresywnych postaci choroby [14]. Alternatywą może być ESHAP, DHAP, EDAP albo inna terapia ze związkami platyny, wykorzystana także jako mobilizacja [12-14]. Programy z lenalidomidem są wskazane u pacjentów z zaawansowaną polineuropatią (>2. stopnia). Po uzyskaniu cytoredukcji należy dążyć do konsolidowania odpowiedzi za pomocą wysokodawkowej chemioterapii.

Pacjenci niekwalifikujący się do HDT

Choroba, która nie odpowiada na leczenie pierwszoliniowe, może niekiedy być stabilna klinicznie bez progresji przez dłuższy czas. W takiej sytuacji chorzy nie wymagają eskalacji leczenia, tylko rozważnego monitorowania. Dla pacjentów nietolerujących talidomidu lub opornych na ten lek, rekomendowane są programy z alternatywnym nowym lekiem, zwłaszcza z bortezomibem, np. VMP, jeżeli w pierwszoliniowym leczeniu stosowano CTD. Dla chorych otrzymujących w pierwszej linii VMP i z polineuropatią stopnia >2, zaleca się układy z lenalidomidem lub z bendamustyną.

W aktualnie prowadzonych badaniach klinicznych często nie wyodrębnia się chorych opornych, dlatego potencjalną alternatywą, dotychczas bez refundacji w Polsce, są karfilzomib i elotuzumab zarejestrowane przez EMA odpowiednio w 2015 i 2016 w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem do leczenia chorych, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia, a także pomalidomid zarejestrowany przez EMA w 2013 r. do stosowania w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio, co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid, jak i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.

U chorych otrzymujących co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący możliwe jest stosowanie panobinostat, zarejestrowanego przez EMA w 2015 roku w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem.

Kolejnym lekiem jest iksazomib, pierwszy doustny inhibitor proteasomów. Lek uzyskał w listopadzie 2015 r. akceptację FDA do leczenia szpiczaka plazmocytowego w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem, u chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 linię leczenia. Wszystkie te leki przeznaczone są do stosowania długoterminowego, tj. do utraty odpowiedzi lub nietolerancji leczenia.

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

Zalecenia

- wszyscy chorzy powinni być kwalifikowani do leczenia w badaniach klinicznych,
- pacjenci bez przeciwwskazań powinni być kwalifikowani do leczenia wysokodawkowego z ASCT,

- terapia ratunkowa oparta na bortezomibie jest zalecana dla chorych nietolerujących talidomidu lub opornych na ten lek w 1. linii, w przypadku oporności na bortezomib chorzy powinni być leczeni schematami z lenalidomidem, ewentualnie z bendamustyną,
- chorzy z polineuropatią obwodową stopnia > 2. powinni być leczeni układami z lenalidomidem, ewentualnie z bendamustyną.

Szpiczak nawrotowy

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

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

W Polsce obecnie dostępne w refundacji są 3 pierwsze leki nowej generacji: talidomid, bortezomib oraz lenalidomid, które można zastosować jako leczenie pierwszego, jak i kolejnych nawrotów. Wysoce skuteczne jest zwłaszcza skojarzenie inhibitora proteasomu z lekiem immunomodulującym i deksametazonem. W pozostałych przypadkach należy je kojarzyć z kortykosteroidami (z reguły deksametazonem) oraz cytostatykami alkilującymi lub antracyklinowymi, co zwiększa odsetek odpowiedzi na leczenie.

Nowym lekiem stosowanym w ramach katalogu chemioterapii jest także bendamustyna, wskazana zarówno w leczeniu chorych, u których nie można zastosować talidomidu lub bortezomibu w skojarzeniu z powodu polineuropatii, jak i w schematach dla opornych/nawrotowych postaci z talidomidem (BTD – bendamustyna, talidomid, deksametazon/BTP – bendamustyna, talidomid, prednizon) lub bortezomibem (BBD – bendamustyna, bortezomib, deksametazon) [7, 15].

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

Wybór sposobu leczenia nawrotu jest uwarunkowany szeregiem czynników, takich jak stan biologiczny, wiek, przebyte leczenie i jego skuteczność, toksyczne następstwa leczenia, czasu utrzymywania się odpowiedzi na ostatnie leczenie, choroby współistniejące, wydolność nerek i szpiku oraz preferencje pacjenta.

Wg konsensusu IMWG, jeżeli 1. nawrót nastąpił po remisji trwającej ok. 20-24 miesięcy, to wskazane jest powtórzenie leczenia początkowe, natomiast odpowiedź krótsza niż 9-12 mies. wymaga zawsze poszukiwania alternatywnej terapii. Z kolei, wg zaleceń brytyjskich, ponowne zastosowanie leczenia jest celowe, jeżeli leczenie w 1. linii zapewniło remisję trwającą >18 miesięcy.

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

lek	dawka	droga podania	dzień stosowania	uwagi
RD				
lenalidomid	25 mg/d	p.o.	1–21	cykle 28-dniowe w pierwszych 4 cyklach w pozostałych cyklach
deksametazon	40 mg/d	p.o.	1–4; 9–12; 17–20	
deksametazon	40 mg/d	p.o.	1–4 lub 1, 8, 15, 22	
Leczenie trwa do czasu progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych				
RVD				
lenalidomid	25 mg/d	p.o.	1–21	cykle 28-dniowe
bortezomib	1,3 mg/m ²	i.v./s.c.	1, 4, 8, 11	
deksametazon	20–40 mg/d	p.o.	1–4, 9–12, 17–20	
Leczenie trwa do czasu progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych.				
Elo-RD				
lenalidomid	25 mg/d	p.o.	1–21	3–4 cykle 28-dniowe w tygodniach bez podawania elotuzumabu w tygodniach podawania elotuzumabu
deksametazon	40 mg/d	p.o.		
deksametazon	8 mg/d	i.v.	1, 8, 15 i 22 przez 2 cykle	
	28 mg/d	p.o.	1 i 15 od 3. cyklu	
elotuzumab	10 mg/kg	i.v.	1, 8, 15 i 22 przez 2 cykle 1 i 15 od 3. cyklu	
Leczenie trwa do czasu progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych				
VD				
bortezomib	1,3 mg/m ² /d	i.v. lub s.c.	1, 4, 8, 11	cykle 21-dniowe
deksametazon	20–40 mg	p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	
PanoVD				
bortezomib	1,3 mg/m ² /d	i.v. lub s.c.	1, 4, 8 i 11 cykli 21-dniowych (cykle 1–8) oraz 1, 8, 22 i 29 cykli 42-dniowych (cykle 9–12)	cykle 21 dniowe (cykle 1–8) oraz 42-dniowe (cykle 9–12)
deksametazon	20–40 mg	p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9 i 11, 12 cykli 21-dniowych (cykle 1–8) oraz 1, 2, 8, 9, 22, 23 i 29, 30 cykli 42-dniowych (cykle 9–12)	
panobinostat	20 mg	p.o.	1, 3, 5, 8, 10 i 12 cykli 21-dniowych (cykle 1–8) oraz 1, 3, 5, 8, 10, 12, 22, 24, 26, 29, 31 i 33 cykli 42-dniowych (cykle 9–12)	
PomDex				
pomalidomid	2–4 mg/d	p.o.	1–21	cykle 28-dniowe
deksametazon	20–40 mg/d	p.o.	1, 8, 15, 22	
KRD				
karfilzomib	20 mg/m ²	i.v.	1, 2	w cyklu 1
	27 mg/m ²	i.v.	8, 9, 15, 16	w cyklu 1
	27 mg/m ²	i.v.	1, 2, 8, 9, 15, 16	w cyklach 2–12
	27 mg/m ²	i.v.	1, 2, 15, 16	w cyklach 13–18
lenalidomid	25 mg/d	p.o.	1–21	[1,0]cykle 28-dniowe
deksametazon	40 mg/d	p.o.	1, 8, 15, 22	
BBD				
bendamustyna	70 mg/m ² /d	i.v.	1, 8	3–4 cykli 28-dniowych, kwalifikacja do auto-HSCT
bortezomib	1,3 mg/m ² /d	i.v./s.c.	1, 4, 8, 11	
deksametazon	20 mg/d	p.o.	1–4, 8–11	
BTP				
lenalidomid	70 mg/m ² /d	i.v.	1, 2	do 10 cykli 28 dniowych
talidomid	100 mg/d	p.o.	stosowanie ciągłe	
prednizon	100 mg/d	p.o.	1, 8, 15, 22	
BTD				
lenalidomid	60 mg/m ² /d	i.v.	1, 8, (15)	cykle 28-dniowe
talidomid	100 mg/d	p.o.	stosowanie ciągłe	
deksametazon	40 mg/d	p.o.	1, 8, 15, 22	
EDAP				
etopozyd	100 mg/m ² /d	i.v.	1–4	ciągły wlew 12-godzinny
cisplatyna	25 mg/m ² /d	i.v.	1–4	
deksametazon	40 mg/d	i.v.	1–5	
Ara-C	1,0 g/m ² /d	i.v.	5	
500 ml 0,9% roztw. NaCl we wlewie przez 2 h				

Tabela XX (Ciąg dalszy)

lek	dawka	droga podania	dzień stosowania	uwagi
G-CSF	5 µg/kg/d	s.c.	od 6 do uzyskania bezpiecznej liczby granulocytów	
DT-PACE				
talidomid	400 mg/d	p.o.	stosowanie ciągle	do objawów nietolerancji
deksametazon	40 mg/d	i.v.	1-4	
cisplatyna	10 mg/d	i.v.	1-4	
doksorubicyna	10 mg/m ² /d	i.v.	1-4	
cyklofosfamid	400 mg/m ² /d	i.v.	1-4	
etopozyd	40 mg/m ² /d	i.v.	1-4	
DT-CE				
talidomid	400 mg/d	p.o.	stosowanie ciągle	do objawów nietolerancji
deksametazon	40 mg/d	i.v.	1-4	
cyklofosfamid	400 mg/m ² /d	i.v.	1-4	
etopozyd	40 mg/m ² /d	i.v.	1-4	
Ixa-RD				
lenalidomid	25 mg/d	p.o.	1-21	cykle 28-dniowe
deksametazon	40 mg/d	p.o.	1, 8, 15 i 22	
iksazomib	4 mg/d	p.o.	1, 8, 15	
Leczenie trwa do czasu progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych				
Daratumumab				
daratumumab	16 mg/kg	wlew i.v.		co tydzień przez 8 tygodni, następnie co 2 tygodnie (tygodnie 9-24) i co 4 tygodnie (od tygodnia 25 do progresji)
Puls steroidowy wg Alexaniana				
deksametazon	2 × 20 mg/d	wlew i.v.	1-4, 9-12, 17-21	

Ponieważ Polsce duża część chorych była leczona w 1. linii układem CTD ± HDT/ASCT, w leczeniu 1. nawrotu podstawą leczenia powinien być układ z bortezomibem (2- lub 3-lekowy) (Tab. XX). Programy oparte na bortezomibie są szczególnie wskazane w przypadkach upośledzenia funkcji nerek i przy zagrożeniu powikłaniami zakrzepowozatorowymi. W razie przeciwwskazań do bortezomibu (np. polineuropatia co najmniej 2. stopnia) podstawą leczenia powinien być lenalidomid ± deksametazon (Rd).

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

Każdy pacjent z nawrotem odpowiadającym na leczenie, będący w odpowiednim stanie biologicznym, pozostaje potencjalnym kandydatem do HDT/ASCT. Kwalifikacja do 2. HDT/ASCT jest celowa, jeżeli po pierwszej procedurze transplantacyjnej uzyskano odpowiedź trwającą co najmniej 18-24 mies.

U chorych z wskaźnikami wysokiego ryzyka lub potwierdzoną klinicznie opornością na leczenie (np. nieskuteczność wcześniejszego leczenia z autoSCT), którzy są w dobrym stanie biologicznym, należy rozważyć przeszczep allogeniczny.

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

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

Schematy leczenia chorych opornych/nawrotowych podsumowano w tabeli XX.

Zalecenia

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

P I Ś M I E N N I C T W O / R E F E R E N C E S

- [1] Laubach J, Garderet L, Mahindra A, et al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the

- International Myeloma Working Group. Leukemia 2015 Dec 29. <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2015.356>.
- [2] Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau J-L, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med 2007;357:2123-2132. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa070594>.
- [3] Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. N Engl J Med 2015;372:142-152. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1411321>.
- [4] Pineda-Roman M, Zangari M, et al. VTD combination therapy with bortezomib-thalidomide-dexamethasone is highly effective in advanced and refractory multiple myeloma. Leukemia 2008;22:1419-1427. <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2008.99>.
- [5] Richardson PG, Xie W, Jagannath S, Jakubowiak A, Lonial S, Raje NS, et al. A phase 2 trial of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed/refractory myeloma. Blood 2014;123:1461-1469. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-07-517276>.
- [6] Palumbo A, Gay F, Bringhen S, Falcone A, Pescosta N, Callea V, et al. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone in advanced multiple myeloma. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO 2008;19:1160-1165. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdn018>.
- [7] Ludwig H, Kasparu H, Leitgeb C, Rauch E, Linkesch W, Zojer N, et al. Bendamustine-bortezomib-dexamethasone is an active and well-tolerated regimen in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Blood 2014;123:985-991. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-08-521468>.
- [8] Kumar S, Lacy MQ, Dispenzieri A, Rajkumar SV, Fonseca R, Geyer S, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation for multiple myeloma poorly responsive to initial therapy. Bone Marrow Transplant 2004;34:161-167. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bmt.1704545>.
- [9] Anderson KC, Alsina M, Atanackovic D, et al. NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2016. J Natl Compr Canc Netw 2016;14:389-400.
- [10] Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011 - Bird - 2011 - British Journal of Haematology - Wiley Online Library n.d. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2011.08573.x/abstract;jsessionid=202CC8E47450B819B96D9DFB63BBDB04.f04t02> (accessed January 31, 2016).
- [11] Updates to the guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma - Pratt - 2014 - British Journal of Haematology - Wiley Online Library n.d. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.12926/abstract> (accessed January 31, 2016).
- [12] D'Sa S, Yong K, Kyriakou C, et al. Etoposide, methylprednisolone, cytarabine and cisplatin successfully cytoreduces resistant myeloma patients and mobilizes them for transplant without adverse effects. Br J Haematol 2004;125:756-765. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.04981.x>.
- [13] Morris C, Iacobelli S, Brand R, et al. Benefit and timing of second transplantations in multiple myeloma: clinical findings and methodological limitations in a European Group for Blood and Marrow Transplantation registry study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2004;22:1674-1681. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2004.06.144>.
- [14] Lee C-K, Barlogie B, Munshi N, et al. DTPACE: an effective, novel combination chemotherapy with thalidomide for previously treated patients with myeloma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2003;21:2732-2739. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2003.01.055>.
- [15] Schey S, Brown SR, Tillotson A-L, Yong K, Williams C, Davies F, et al. Bendamustine, thalidomide and dexamethasone combination therapy for relapsed/refractory myeloma patients: results of the MUKone randomized dose selection trial. Br J Haematol 2015;170:336-348. <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.13435>.

IX ODREBNOŚCI W LECZENIU STARSZYCH CHORYCH NA SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO

Analiza zachorowań na szpiczaka plazmocytozowego ze względu na wiek wykazuje, że chorzy w wieku 65-74 lata stanowią 28% zachorowań, a w wieku > 75 lat 37%. Oznacza to, że około 2/3 chorych to osoby starsze, wymagające odrębnego podejścia terapeutycznego, uwzględniającego kondycję chorego i choroby współistniejące.

Przy wyborze metody leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozowego powyżej 65. roku życia należy wziąć pod uwagę następujące czynniki [1]:

- zmniejszenie wydolności: stopień sprawności, czynności życia codziennego, funkcje poznawcze
- niesprawność w zakresie funkcji podstawowych
- słaba kondycja ogólna, słaba wytrzymałość, utrata masy ciała, niska aktywność fizyczna, wolny chód
- zwiększona częstość występowania niekorzystnych czynników rokowniczych ($\beta_2 M \geq 3,5$ mg/ml, stężenie albuminy <3,5 g/dl)
- Hb <10 g/dl, ISS stopień III
- choroby współistniejące (niewydolność nerek, płuc, wątroby, serca, niewydolność szpiku, polineuropatia)
- przyjmowanie wielu leków
- zmniejszona tolerancja toksyczności.

Palumbo i wsp. [2] zaproponowali algorytm leczenia chorych na szpiczaka ze względu na kondycję uwzględniający czynniki ryzyka, takie jak: wiek, niesprawność i choroby współistniejące (Tab. XXI) oraz odpowiednie dawkowanie (Tab. XXII).

Tabela XXI – Algorytm leczenia chorych na szpiczaka ze względu na stan ogólny
Table XXI – Treatment algorithm acc. to performance status of multiple myeloma patients

Czynniki ryzyka:

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

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

Tabela XXII – Proponowana redukcja dawek leków u chorych starszych ze względu na stan ogólny
Table XXII – Proposed dose reduction according to age and performance status

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

Podsumowanie

- Zastosowanie nowych leków: talidomidu, lenalidomidu i bortezomibu znacznie poprawiło wyniki leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowanej.
- Leczenie osób starszych powinno być dostosowane do kondycji biologicznej i chorób współistniejących [1, 2].
- Głównym celem leczenia starszego chorego na szpiczaka jest uzyskanie długiego całkowitego czasu przeżycia i zapewnienie możliwie dobrej jakości życia [1, 2].
- W optymalnych warunkach wskazana jest współpraca z lekarzem geriatrą.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Ludwig H, Bolejack V, Crowley J, et al. Can multiple myeloma become a curable disease? *J Clin Oncol* 2010;28:1599-1605.
- [2] Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011;364:1046-1060.
- [3] Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood* 2011;118:1239-1247.

X ZASADY RADIOTERAPII W SZPICZAKU PLAZMOCYTOWYM

Zastosowania radioterapii chorych na szpiczaka plazmocytoowego obejmuje:

- I. Leczenie radykalne jako samodzielną metodę terapii w izolowanej postaci szpiczaka;
- II. Leczenie paliatywne – najczęściej w skojarzeniu z chemioterapią i leczeniem wspomagającym stosowane jest:
 - przeciwbólowo przy dolegliwościach niekontrolowanych leczeniem systemowym
 - w zagrażających lub dokonanych złamaniach patologicznych kości podporowych
 - odbarczająco w ucisku rdzenia kręgowego lub korzeni nerwowych.

Za skuteczne dawki całkowite radioterapii radykalnej dla komórek szpiczaka przyjmuje się podanie 40–45 Gy/T, z zastrzeżeniem, że w przypadku stwierdzenia dużej masy pierwotnej nowotworu o średnicy powyżej 5 cm należy podać dawkę większą niż 50–55 Gy/T – stosownie do sytuacji klinicznej [1–4].

Pierwotny odosobniony szpiczak plazmocytoowy występuje u 10% chorych na szpiczaki z czego 6–8% w lokalizacji kostnej i 2–4% w umiejscowieniu pozakostnym.

W lokalizacji kostnej choroba obejmuje najczęściej kręgi i miednicę. Po zastosowaniu radioterapii uzyskuje się mały odsetek nawrotów miejscowych (4–11%), dziesięcioletni czas wolny od nawrotu choroby wynosi 54%, a przeżycia całkowite w tym okresie – 35%.

U 50–60% chorych dochodzi do transformacji procesu nowotworowego w postać szpiczaka plazmocytoowego.

Szpiczaki pozakostne zajmują drogi oddechowe i pokarmowe, a najczęściej: zatoki przynosowe, jamę nosową, nosogardło, migdałki, węzły chłonne oraz rzadziej płuca, tarczycę, wątrobę, śledzionę, trzustkę, jądra, gruczoły piersiowe i skórę.

Radioterapia lokalizacji pozakostnej daje lepsze wyniki w porównaniu z odosobnionym szpiczakiem kostnym. Do niepowodzeń miejscowych dochodzi w 7%, do nawrotów wieloogniskowych w 13%, a progresja do postaci szpiczaka plazmocytoowego w 10–30%; przeżycia pięcioletnie osiąga 90% chorych. U 80% przypadków w okresie 10 lat od zastosowania radioterapii nie dochodzi do nawrotu choroby.

Radioterapia radykalna izolowanej postaci szpiczaka

Pierwotny odosobniony szpiczak plazmocytoowy powinien być traktowany jako drobnokomórkowy nowotwór kości.

Najczęściej stosuje się techniki radioterapii wielopolowej konformalnej lub IMRT (*intensity modulated radiotherapy*) stosownie do indywidualnej sytuacji klinicznej danego chorego.

Dawka całkowita 40–50 Gy/T frakcjonowaniem po 1,8–2 Gy/T dziennie; 20–25 frakcji w okresie 4–5 tygodni.

Izolowany szpiczak pozakostny

Określenie objętości napromieniania wg lokalizacji i diagnostyki CT oraz w określonych sytuacjach klinicznych wg MR (np. w szpiczaku zatok obocznych nosa możliwe jest wtedy

rozdzielenie nowotworu od zmian zapalnych). Obszar i techniki radioterapii planuje się podobnie jak w przypadku innych nowotworów nabłonkowych danej lokalizacji i jak w przypadkach szpiczaka odosobnionego kostnego.

Dawka całkowita 35–50 Gy/T frakcjonowaniem po 1,8–2 Gy/T dziennie; 20–25 frakcji w okresie 4–5 tygodni.

Po zakończeniu radioterapii chorzy monitorowani są za pomocą badania MR: pierwsze badanie wykonuje się w 6 do 8 tygodni po zakończeniu napromieniania, a następnie co 4–6 miesięcy aż do czasu zniknięcia wszystkich mas rezidualnych lub gdy w całym okresie obserwacji zmiany mają charakter stabilny [5].

Radioterapia paliatywna w uogólnionej postaci szpiczaka

40–50% chorych na szpiczaka wymaga w okresie trwania choroby zastosowania radioterapii paliatywnej [6].

Napromienianie nie tylko powoduje szybkie działanie przeciwbólowe, ale także indukuje procesy zablizniające zmiany osteolityczne spowodowane szpiczakiem (występują u większości chorych w 70–100%), zapobiegając złamaniom patologicznym i redukując możliwość powstawania nowych zmian nowotworowych [7].

Pod wpływem promieniowania jonizującego w uszkodzonej przez nacieki plazmocytozy kości dochodzi do zmian degeneracyjno-martwiczych komórek nowotworowych z następczym rozrostem kolagenu. Rekalcyfikacja w ogniskach zmian litycznych rozpoczyna się 3–6 tygodni od napromieniania i osiąga maksimum pod koniec 2 miesiąca.

Białko monoklonalne znika po radioterapii u 25–50% pacjentów [2].

Chorzy z rozległymi uszkodzeniami osteolitycznymi kości podporowych (kość udowa, kość ramienna), co stanowi duże zagrożenie złamaniem patologicznym, przed rozpoczęciem radioterapii paliatywnej powinni mieć rozważoną interwencję ortopedyczną – zespolenie gwoździem śródszpikowym lub ewentualnie założenie endoprotezy.

W przypadku dokonanych złamań patologicznych wspomagające leczenie ortopedyczne również powinno być uwzględnione przed rozpoczęciem napromieniania.

Zaopatrywanie chorych w gips czy okaleczające zabiegi ortopedyczne (amputacje) nie powinny mieć miejsca – są zaliczane do błędów w sztuce lekarskiej.

Należy podkreślić, że obecność metalu (gwoźdźcia śródszpikowego czy endoprotezy) w objętości napromienianej nie stanowi przeciwwskazania do radioterapii. Niewielkie podwyższenie dawki (rzędu 4–8%) w odległości około 1 cm od elementu metalowego na skutek wybicia elektronów wtórnych nie wpływa znacząco na efekt terapeutyczny.

W grupie chorych, u których chirurgiczne zaopatrzenie złamania patologicznego nie jest możliwe (np. żebra, mostek, łopata, kości miednicy), postępowaniem z wyboru jest radioterapia.

Z uwagi na paliatywny charakter napromieniania zalecane jest realizowanie radioterapii w skróconym czasie, używając prostych technik w systemie 2D [1].

Najczęściej polecane schematy: 30 Gy/T w 10 frakcjach po 3 Gy/T, 20 Gy/T w 5 frakcjach po 4 Gy/T, 8–12 Gy/T w 1 frakcji, 6 Gy/T w 1 frakcji = UHBI (napromienianie na górną połowę ciała) i 8 Gy/T w 1 frakcji = LHBI (napromienianie na dolną połowę ciała).

U chorych o lepszym rokowaniu należy podawać większą liczbę frakcji w dłuższym okresie (zwykle 40–50 Gy/T, 20–25 frakcji po 1,8–2,5 Gy/T w okresie 4–5 tygodni) [3].

Przy zastosowaniu jednoczesnego napromieniania kręgosłupa i podawania bortezomibu może dochodzić do ciężkich powikłań zapalnych jelit [8].

Bortezomib poza hamowaniem proliferacji komórek szpiczaka i modulowaniem apoptozy jest także promienio-uwrażliwaczem [9].

Postępowanie w stanach ucisku rdzenia kręgowego lub korzeni nerwowych

Zespoły ucisku rdzenia kręgowego należą w onkologii do stanów nagłych – wymagają szybkiej diagnostyki i terapii (konieczność interwencji w okresie 24–48 godzin od wydarzenia). Chirurgiczna dekompresja, zwłaszcza w przypadkach masywnego ucisku na rdzeń, jest postępowaniem z wyboru przed podjęciem radioterapii. Stosuje się zabiegi wertebro- i kifoplastyki.

W przypadkach nieznacznego ucisku na rdzeń można podjąć radioterapię z równoczesnym podawaniem dużych dawek sterydów, bez konieczności poddawania chorego zabiegowi operacyjnemu. Zalecane napromienianie frakcjonowane w dłuższym okresie czasu w konwencjonalnych dawkach frakcyjnych (1,8–2,0 Gy/T) w dawce całkowitej 40–45 Gy/T [10].

Napromienianie połowy ciała (HBI)

Napromienianie metodą na „połowę ciała” lub połowy ciała (UHBI; *upper hemibody irradiation*, LHBI; *lower hemibody irradiation*) jest cennym, ekonomicznym sposobem leczenia paliatywnego chorych z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytozy obciążonych zaawansowanymi rozsianymi zmianami osteolitycznymi i opornych na chemioterapię [11].

Od metody tej jednak coraz częściej odstępuje się w dobie nowoczesnej i skutecznej chemioterapii [3].

W przypadku górnej połowy ciała (UHBI) obszar napromieniany obejmuje czaszkę, kręgosłup szyjny, kręgosłup piersiowy, kręgosłup lędźwiowy do poziomu L4, żebra, mostek, kości kończyn górnych, obręcz barkową.

W przypadku dolnej połowy ciała (LHBI) obszar napromieniany obejmuje miednicę i kości kończyn dolnych.

W wybranych przypadkach można zastosować napromienianie całego ciała TBI = UHBI + LHBI – w odstępie co najmniej 6–8 tygodni pomiędzy napromienianiem poszczególnych połówek ciała, pod warunkiem dobrego efektu terapeutycznego, dobrej tolerancji i po uzyskaniu pełnej regeneracji hematologicznej.

Dobry efekt przeciwbólowy uzyskuje około 80% chorych już po 24–48 godz.

Ten sposób radioterapii może być rozpatrywany w leczeniu chorych wykazujących chemiooporność.

Napromienianie metodą „połowy ciała” obarczone jest istotnymi objawami ubocznymi i ryzykiem ciężkich powikłań [3].

Głównym czynnikiem ograniczającym powszechne stosowanie tej metody jest toksyczność w stosunku do szpiku kostnego przejawiająca się długotrwałymi, głębokimi trójukładowymi cytopeniami z koniecznością przetaczania

preparatów krwi oraz ryzykiem powikłań infekcyjnych na skutek ciężkiej neutropenii. Istnieje również ryzyko popromiennego zapalenia płuc.

Objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty) są łagodzone przez odpowiednią premedykację: nawodnienie, podanie sterydów i nowoczesnych środków przeciwwymiotnych.

Zalecenia

W izolowanej postaci szpiczaka radioterapia jest skuteczną samodzielną metodą dającą chorym wysoką szansę na trwałe wyleczenie z niewielkim ryzykiem objawów ubocznych i powikłań.

W uogólnionej postaci szpiczaka radioterapia jest cenną metodą paliatywną. Nie ma dowodów, żeby przedłużała chorym życie, ale z całą pewnością korzystnie wpływa na jakość ich życia, zmniejszając dolegliwości bólowe i pozwalając w wielu przypadkach uniknąć kalectwa w postaci niedowładów i/lub porażań.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Catell D, Kongen Z, Donahue B, et al. Multiple myeloma of an extremity: must the entire bone be treated? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:117-119.
- [2] Mill WB, Graffith R. The role of radiation therapy in the management of plasma cell tumors. *Cancer* 1980;45:647-652.
- [3] Rades D, Hoskin PJ, Stalpers LJ, et al. Short-course radiotherapy is not optimal for spinal cord compression due to myeloma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1452-1457.
- [4] Tournier-Rangeard J, Lapeyre M, Graff-Caillaud P, et al. Radiotherapy for solitary extramedullary plasmacytoma in the head-and-neck region: a dose greater than 45 Gy to the target volume improves the local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1013-1017.
- [5] Hodgson DC, Mikhael J, Tsang RW. Plasma cell Myeloma and Plasmacytoma. W: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, reds. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008. p. 1790-1800.
- [6] Leigh BR, Kurtts TA, Mack CF, et al. Radiation therapy for the palliation of multiple myeloma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:801-804.
- [7] Lecouvet F, Richard F, Vande Berg B, et al. Long term effects of localized spinal radiation therapy on vertebral fractures and focal lesions appearance in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 1997;96:743-745.
- [8] Mohiuddin MM, Harmon DC, Delaney TF. Severe acute enteritis in a multiple myeloma patient receiving bortezomib and spinal radiotherapy: case report. *J Chemother* 2005;17:343-346.
- [9] Yeh HS, Berenson JR. Treatment for Myeloma Bone Disease. *Clin Cancer Res* 2006;12:6279-6284.
- [10] Ampil FL, Chin HW. Radiotherapy alone for extradural compression by spinal myeloma. *Radiat Med* 1995;13:129-131.
- [11] Tobias JS, Richards JD, Blackman GM, et al. Hemibody irradiation in multiple myeloma. *Radiat Oncol* 1985;3:11-16.

XI NIETYDOLNOŚĆ NEREK U CHORYCH NA SZPICZAKA

Uszkodzenie nerek, które występuje nawet u 50% chorych na szpiczaka, jest jednym z najważniejszych czynników

ryzyka determinujących krótszy czas przeżycia w tej chorobie. Z drugiej strony badania wielośrodkowe dowiodły, że mediana przeżycia chorych z dysfunkcją nerek, u których wycofała się niewydolność nerek w wyniku terapii z zastosowaniem nowych leków, jest podobna do czasu przeżycia pacjentów z wyjściowo prawidłowym stężeniem kreatyniny i prawidłowym przesączaniem kłębkowym.

Bortezomib pozostaje lekiem z wyboru u chorych na szpiczaka z niewydolnością nerek, aczkolwiek leczenie oparte na talidomidzie i lenalidomidzie może być również korzystne dla tej grupy chorych [1]. Potwierdzeniem tej tezy są opublikowane w 2013 roku badania Dimopoulosa i wsp. Jest to pierwsze porównanie *head to head* skuteczności i bezpieczeństwa bortezomibu, talidomidu i lenalidomidu w leczeniu nowo zdiagnozowanych chorych na szpiczaka z niewydolnością nerek [2]. Analizie poddano 133 chorych, poprawę funkcji nerek (nerkowa odpowiedź częściowa) stwierdzono u 77% chorych leczonych bortezomibem, 55% i 43% pacjentów poddanych terapii odpowiednio talidomidem i lenalidomidem ($p = 0,011$), ponadto w analizie wielowariantowej terapia oparta na bortezomibie była niezależnym czynnikiem odpowiedzi nerkowej w porównaniu z leczeniem talidomidem lub lenalidomidem. Wykazano również, że w grupie leczonych bortezomibem czas uzyskania nerkowej odpowiedzi częściowej był najkrótszy i wynosił 1,3 mies., podczas gdy w grupie talidomidowej 2,7 mies., a lenalidomidowej > 6 mies. Autorzy podkreślili również, że, mimo iż poprawa funkcji nerek wydaje się być niezależna od dawki sterydów, to wysokie dawki deksametazonu w 2 pierwszych cyklach mogą skrócić czas osiągnięcia remisji nerkowej.

W oparciu o badania: APEX, SUMMIT i CREST, obejmujące chorych na szpiczaka nawrotowego/opornego (RRMM), oraz badania przeprowadzone w grupie chorych na świeżo rozpoznanego szpiczaka (NDMM), którzy odpowiednio nie kwalifikowali się (VISTA) bądź kwalifikowali (HOVON-65/GMMG-HD4) do megachemioterapii, autorzy wykazali, że bortezomib jest lekiem z wyboru dla chorych na szpiczaka z niewydolnością nerek w różnych etapach choroby [3, 4]. W badaniu HOVON wykazano, że u chorych z niewydolnością nerek poprawa funkcji nerek wynosiła 63% w grupie VAD i 81% w grupie PAD ($p = 0,31$), a odpowiedź na leczenie szpiczaka odnotowano u 64% leczonych VAD (CR 13%) i 89% (CR 36%) w grupie PAD ($p = 0,01$). Wykazano ponadto, że w grupie VAD 3-letnie przeżycie osiągnęło 34% chorych na szpiczaka z kreatyniną powyżej 2 mg%, podczas gdy w grupie PAD takich pacjentów było 74% (0,001). W konkluzji autorzy stwierdzili, że zastosowanie bortezomibu przed i po przeszczepieniu powoduje, że niewydolność nerek przestaje być niekorzystnym czynnikiem prognostycznym [3, 4].

Aktualnie w Polsce istnieje możliwość stosowania bortezomibu w ramach katalogu chemioterapii u chorych na szpiczaka zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, w tym chorych z niewydolnością nerek, co umożliwia zastosowanie leczenia zgodnego z ustalonymi na świecie standardami również w tej grupie chorych.

U chorych na NDMM, jak i RRMM z niewydolnością nerek, u których nie można zastosować bortezomibu z różnych przyczyn istnieją wskazania do leczenia talidomidem lub lenalidomidem. U pacjentów leczonych lenalidomidem konieczna jest redukcja dawki leku względem klirensu

kreত্যny. Badania Oehrlein i wsp. przeprowadzone w grupie 26 chorych na RRMM z niewydolnością nerek, w tym 6 wymagających leczenia nerkozastępczego, którzy otrzymywali lenalidomid/deksametazon, wykazały ORR u 84%, a odpowiedź nerkową 42% [5]. W podsumowaniu autorzy zwracają uwagę na porównywalną skuteczność i tolerancję leczenia chorych z niewydolnością i z prawidłową funkcją nerek.

W Polsce leczenie lenalidomidem jest refundowane przez NFZ w ramach programu lekowego u chorych na RRMM z objawami polineuropatii.

Kolejną opcją w leczeniu szpiczaka z niewydolnością nerek może być zastosowanie bendamustyny w połączeniu z bortezomibem i prednizonem (BBP) zarówno u chorych nowo zdiagnozowanych, jak i w nawrocie. Podstawę merytoryczną leczenia BBP stanowią badania Pönischa [6]. Autorzy zastosowali bortezomib z bendamustyną i prednizonem u 49 nowo zdiagnozowanych chorych, w tym u 15 osób z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek i 15 chorych dializozależnych, uzyskując u 40 chorych > PR i u 23/30 remisję nerkową. W kolejnej pracy BPV zastosowano u 36 chorych na RRMM, z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek, oraz chorych wymagających leczenia nerkozastępczego, uzyskując 67% odpowiedzi >PR i 44% odpowiedzi nerkowych [7].

Zastosowanie bendamustyny u chorych świeżo rozpoznanych jest dozwolone w oparciu o wskazania rejestracyjne (ChPL), natomiast u chorych opornych lub w nawrocie na podstawie nowych wskazań rejestracyjnych opublikowanych przez MZ w maju 2014.

Na uwagę zasługuje również fakt, że stosowanie u chorych na NDMM z dysfunkcją nerek bortezomibu, lenalidomidu i talidomidu w skojarzeniu z wyższymi dawkami deksametazonu było niezależnym czynnikiem krótszego czasu do odpowiedzi nerkowej, chociaż dawka sterydu nie miała bezpośredniego wpływu na uzyskanie odpowiedzi nerkowej [2]. W dobie nowych leków sterydy pozostają istotnym elementem leczenia chorych na szpiczaka, zwłaszcza z niewydolnością nerek.

Nadal brak jest randomizowanych badań oceniających znaczenie mechanicznego usunięcia neurotoksycznych łańcuchów lekkich w czasie zabiegu plazmaferezy (PE) lub dializy z zastosowaniem filtrów HCO, w skojarzeniu z terapią nowymi lekami. W doniesieniu z Kliniki Mayo wymiana osocza w skojarzeniu z bortezomibem skutkowała wysokim odsetkiem odpowiedzi nerkowych [8]. Trwają randomizowane badania dotyczące znaczenia HCO i chemioterapii opartej na inhibitorach proteasomu i lekach immunomodulujących. Wstępne doniesienia są satysfakcjonujące, niektórzy pacjenci mogą uzyskać korzyść z leczenia skojarzonego, ale nie są to procedury standardowe.

Nie ma rekomendacji dotyczących postępowania u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek w aspekcie przeszczepienia nerki. Biorąc pod uwagę fakt, że około 6–10% chorych na MM przeżywa bez nawrotu > 10 lat, Bansal i wsp. [9] postulują, by u młodych chorych, bez czynników wysokiego ryzyka, w tym ryzyka cytogenetycznego, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź, rozważyć opcję transplantacji nerki. Autorzy zwracają uwagę, że u tych chorych istnieje ryzyko nawracających infekcji, nawrotów choroby i przewlekłego stosowania immunosupresji. Poza standardem

pozostaje również przeszczepienie skojarzone: komórek macierzystych i nerki od tego samego dawcy. Coraz więcej doniesień wskazuje jednak na korzyści takiej podwójnej transplantacji. Pacjent może być potencjalnie wyleczony z choroby nowotworowej, ponadto nie musi stosować przewlekłej immunosupresji i staje się niezależny od leczenia nerkozastępczego. U tak leczonych chorych można rozważyć zastosowanie bortezomibu, jako leczenia podtrzymującego remisję i jednocześnie zapobiegającego odrzuceniu przeszczepionej nerki [10].

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Kastritis E, Terpos E, Dimopoulos MA. Current treatments for renal failure due to multiple myeloma. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:1477–1495.
- [2] Dimopoulos MA, Roussou M, Gkotsamanidou M, et al. The role of novel agents on the reversibility of renal impairment in newly diagnosed symptomatic patients with multiple myeloma. *Leukemia* 2013;27:423–429.
- [3] Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2946–2955.
- [4] Scheid Ch, Sonneveld P, Schmidt GH, et al. Bortezomib before and after autologous stem cell transplantation overcomes the negative prognostic impact of renal impairment in newly diagnosed multiple myeloma: a subgroup analysis from the HOVON65/GMMGHD4 trial. *Haematologica* 2014;99:148–154.
- [5] Oehrlein K, Langer Ch, Sturm I, et al. Successful treatment of patients with multiple myeloma and impaired renal function with lenalidomide: Results of 4 German centers. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012;12:191–196.
- [6] Pönisch W, Holzvogt B, Plötze M, et al. Bendamustine and prednisone in combination with bortezomib (BPV) in the treatment of patients with newly diagnosed/untreated multiple myeloma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140:1947–1956.
- [7] Pönisch W, Moll B, Bourgeois M, et al. Bendamustine and prednisone in combination with bortezomib (BPV) in the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma and light chain-induced renal failure. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139:1937–1946.
- [8] Burnette BL, Leung N, Rajkumar SV. Renal improvement in myeloma with bortezomib plus plasma exchange. *N Engl J Med* 2011;364:2365–2366.
- [9] Bansal T, Garg A, Snowden J, et al. Defining the role of renal transplantation in the modern management of multiple myeloma and other plasma cell dyscrasias. *Nephron Clin Pract* 2012;120:228–235.
- [10] Nayak L, Lazarus HM. Renal allografts in plasma cell myeloma hematopoietic cell graft recipients: on the verge of an explosion? *Bone Marrow Transplantation* 2013;48:338–345.

XII POSTĘPOWANIE U CHORYCH Z POLINEUROPATIĄ PO LECZENIU TALIDOMIDEM I BORTEZOMIBEM

Polineuropatia indukowana chemioterapią (*chemotherapy-induced peripheral neuropathies*; CiPN) jest najczęściej występującym

powikłaniem niehematologicznym u chorych leczonych inhibitorami proteasomu i lekami immunomodulującymi. W ostatnich latach pojawiły się nowe badania dotyczące zarówno występowania CiPN, mechanizmów prowadzących do wystąpienia tych zaburzeń, jak i nowych możliwości leczenia.

W lutym 2015 r. opublikowano metaanalizę występowania i czynników ryzyka neuropatii obwodowej indukowanej bortezomibem [1]. Autorzy przelazowali 34 badania obejmujące 6492 chorych na szpiczaka i chłoniaki i wykazali, że polineuropatia występowała u 31,9% chorych na szpiczaka, w tym III i IV stopnia u 7,9% oraz odpowiednio u 37,7% i 8,8% u chorych na chłoniaki. Jak wykazały badania, średni czas rozwoju polineuropatii u chorych na szpiczaka otrzymujących standardową dawkę bortezomibu 2 x w tygodniu w cyklach 21-dniowych wynosił 6–12 tygodni, przy średniej dawce kumulacyjnej leku 30–45 mg/m² [2]. Do powszechnie uznanych czynników ryzyka polineuropatii zaliczono: cukrzycę, nadużywanie alkoholu, wcześniejsze stosowanie cytostatyków powodujących neuropatię (winkrystyna, cisplatyna), uszkodzenie osłonek mielinowych przez białko monoklonalne. Niezależnie od toksycznego działania bortezomibu i talidomidu, występowanie CiPN może być wynikiem zależnych od polimorfizmu genów zaburzeń metabolizmu tych leków [3, 4].

Przedstawiono interesującą koncepcję uszkodzenia przez bortezomib nerwów obwodowych w mechanizmie niezależnym od proteasomu, a związanym z dysfunkcją mitochondriów [5]. W badaniu na zwierzętach autorzy udowodnili, że profilaktyczne podanie acetylo-L-carnitiny (która zapobiega indukowanemu przez paklitaksel i oksaliplatinę uszkodzeniu mitochondriów) całkowicie zahamowało dysfunkcję mitochondriów i występowanie bólu neuropatycznego po podaniu bortezomibu. Wg autorów oznacza to, że uszkodzenie mitochondriów przez bortezomib może być kluczową patologią prowadzącą do indukowanej chemioterapią polineuropatii, a leki, które będą działały protekcyjnie na mitochondriom i zmniejszyły stres oksydacyjny, będą mogły zapobiegać wystąpieniu uszkodzenia nerwów obwodowych [6]. Kluczowym zdarzeniem inicjującym rozwój polineuropatii talidomidowej może być supresja NFκB, cząsteczki powiązanej z receptorami p65 i p75, co może prowadzić do apoptozy lub wzrostu komórki zależnie od pewnych warunków zewnętrznych [7].

Profilaktyka i leczenie CiPN

Nie ulegają zmianie zasady ogólne i zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące profilaktyki i leczenia polineuropatii indukowanej talidomidem i bortezomibem. W profilaktyce podstawowe znaczenie ma wczesne rozpoznanie i modyfikacja dawki leków w zależności od stopnia nasilenia polineuropatii wg skali sNCI-CTC (sensory National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria).

Aktualnie rekomendowane jest podawanie podskórne bortezomibu. Badania Moreau wykazały, że odsetek wszystkich odpowiedzi po 8 cyklach w grupie chorych leczonych bortezomibem dożylnie i podskórnie nie różnił się i wynosił 52%, również odsetek odpowiedzi > VGPR był jednakowy w obu grupach (25%), natomiast neuropatia obwodowa

Tabela XXIII – Leczenie bólu neuropatycznego
Table XXIII – Treatment of neuropatic pain

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

SNRI – serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors

istotnie częściej występowała w grupie leczonej bortezomibem podawanym i.v. (53% vs 38%) [8].

Wyniki przeprowadzonych badań jednoznacznie wskazują, że podskórne podawanie bortezomibu zapobiega progresji polineuropatii i zmniejsza odsetek ciężkich powikłań neurologicznych i jest szczególnie rekomendowane u osób >75. roku życia [9, 10].

Leki zalecane w terapii bólu neuropatycznego oraz ich dawkowanie zestawiono w tabeli XXIII. Analgetyki opioidowe są rekomendowane jako leczenie drugiej linii [11, 12]. Przeprowadzone badania nie potwierdziły neuroprotektoryjnego działania takich substancji, jak: amifostyna, glutation, witaminy, infuzje wapnia i magnezu oraz erytropoetyny i obecnie nie rekomenduje się ich stosowania w prewencji i leczeniu CiPN [13].

P I Ś M I E N N I C T W O / R E F E R E N C E S

- [1] Peng L, Ye X, Zhou Y, et al. Meta-analysis of incidence and risk of peripheral neuropathy associated with intravenous bortezomib. Support Care Cancer 2015 Feb 15. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-015-2648-2>.
- [2] Dimopoulos MA, Mateos MV, Richardson PG, et al. Risk factors for, and reversibility of, peripheral neuropathy associated with bortezomib-melphalan-prednisone in newly diagnosed patients with multiple myeloma: subanalysis of the phase 3 VISTA study. Eur J Haematol 2011;86:23–31.
- [3] Corthals SL, Kuiper R, Johnson DC, et al. Genetic factors underlying the risk of bortezomib induced peripheral neuropathy in multiple myeloma patients. Haematologica 2011;96:1728–1732.
- [4] Johnson DC, Corthals SL, Walker BA, et al. Genetic factors underlying the risk of thalidomide-related neuropathy in patients with multiple myeloma. J Clin Oncol 2011;29:797–804.
- [5] Zheng H, Xiao WH, Bennett GJ. Mitotoxicity and bortezomib-induced chronic painful peripheral neuropathy. Exp Neurol 2012;238:225–234.
- [6] Trevisan G, Materazzi S, Fusi C, et al. Novel therapeutic strategy to prevent chemotherapy-induced persistent sensory neuropathy by TRPA1 blockade. Cancer Res 2013;73:3120–3131.
- [7] Ibanez CF, Simi A. p75 neurotrophin receptor signaling in nervous system injury and degeneration: paradox and opportunity. Trends Neurosci 2012;35:431–440.
- [8] Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised,

- phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2011;12:431-440.
- [9] Brinthen S, Larocca A, Rossi D. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood* 2010;116:4745-4753.
- [10] Palumbo A, Mina R. Management of older adults with multiple myeloma. *Blood Rev* 2013;27:133-142.
- [11] Jongen JL, Huijsman ML, Jessurun J, et al. The evidence for pharmacologic treatment of neuropathic cancer pain: beneficial and adverse effects. *J Pain Symptom Manage* 2013;46:581-590.
- [12] Smith EM, Pang H, Cirrincione C, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:1359-1367.
- [13] Beijers AJ, Jongen JL, Vreugdenhil G. Chemotherapy induced neurotoxicity: the value of neuroprotective strategies. *Neth J Med* 2012;70:18-25.

XIII PROFILAKTYKA POWIKŁAŃ ZAKRZEPOWYCH U CHORYCH NA SZPICZAKA I INNE DYSKRAZJE PLAZMOCYTOWE

Biorąc pod uwagę ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych, szpiczak plazmocytowy pozostaje nadal wiodącym nowotworem hematologicznym, choroba zakrzepowo-zatorowa dotyka około 10% pacjentów z tym typem dyskracji. Do czynników prozakrzepowych zalicza się m.in. zwiększenie ekspresji czynnika tkankowego (*tissue factor*; TF) i naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (*vascular endothelial growth factor*; VEGF), a także zaburzenia wynikające z obecności białka monoklonalnego, takie jak hipofibrynoliza, zespół nadlepkoci, produkcja autoprzeciwciał prozakrzepowych i cytokin prozapalnych [1]. Badania wykazały również prozakrzepowy fenotyp skrzepu fibrynowego, z istotnym zwiększeniem formowania trombiny i aktywności TAFI (*thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor*) w tej chorobie [2].

Leczenie talidomidem i lenalidomidem istotnie zwiększyło występowanie powikłań zakrzepowych. Ryzyko zakrzepicy jest najmniejsze, gdy chory otrzymuje tylko lek immunomodulujący (IMiD) (<5%), zwiększa się do 11,5-26% w czasie leczenia skojarzonego: IMiD z wysokimi dawkami deksametazonu, dołączenie doxorubicyny powoduje dalsze zwiększenie ryzyka zakrzepicy nawet do 58% [3, 4].

Badania Zangari i wsp. [5] wykazały, że ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych było mniejsze u chorych leczonych bortezomibem i lekami immunomodulującymi w porównaniu z grupą leczoną bez inhibitora proteasomu. Autorzy sugerują, że bortezomib może wykazywać działanie antyhemostatyczne i tym samym wygaszać nadmierną aktywność prozakrzepową talidomidu i/lub lenalidomidu. Oznacza to, że chorzy świeżo zdiagnozowani kwalifikujący się do megachemioterapii, którzy w leczeniu indukującym otrzymują VTD, odnoszą podwójną korzyść: wysokie prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi leczniczej i mniejsze ryzyko powikłań zakrzepowych.

Profilaktykę i leczenie przeciwzakrzepowe u chorych na szpiczaka otrzymujących talidomid lub lenalidomid oceniono w 3 prospektywnych badaniach (2011, 2012, 2013). Na

podstawie wyników tych badań można stwierdzić, że zasadnicze wytyczne dotyczące strategii profilaktyki i leczenia takich powikłań u pacjentów z gammopatią monoklonalną nie uległy istotnej zmianie w porównaniu z zaleceniami z 2012 r.

W wieloośrodkowym badaniu MELISSE przeanalizowano czynniki ryzyka i występowanie zakrzepicy żyłnej u 524 chorych na szpiczaka przed rozpoczęciem leczenia, po 4 i 12 miesiącach stosowania leków immunomodulujących. Zakrzepicę obserwowano po 4 i podobnie po 12 miesiącach u 31 (7%) chorych, w tym u 11 (2,5%) chorych wystąpiła zatorowość płucna. Powikłania zakrzepowe wystąpiły u 7% chorych stosujących aspirynę, 3% leczonych heparyną drobnocząsteczkową (*low molecular weight heparin*; LMWH) i u żadnego pacjenta stosującego leki z grupy antagonistów witaminy K (*vitamin K antagonists*; VKAs). Autorzy zwrócili uwagę na występowanie powikłań zakrzepowych u chorych z różnym obciążeniem czynnikami ryzyka, ponadto wykazano, że pacjenci z większą liczbą czynników ryzyka mieli mniejszą ilość powikłań zakrzepowych. W ocenie autorów było to wynikiem zastosowania właściwej profilaktyki. W podsumowaniu autorzy stwierdzili, że u chorych leczonych lekami immunomodulującymi profilaktyka przeciwzakrzepowa jest konieczna, indywidualnie zależna od czynników ryzyka. U chorych z wysokim ryzykiem prozakrzepowym zaleca się LMWH lub VKAs [6].

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

Autorzy stwierdzili, że u chorych na szpiczaka leczonych talidomidem, aspiryna i warfaryna wykazują porównywalną skuteczność w profilaktyce zakrzepicy w porównaniu z heparyną drobnocząsteczkową, z wyjątkiem starszych chorych, u których warfaryna w porównaniu z LDWH była mniej skuteczna [7].

W kolejnym randomizowanym badaniu wzięło udział 342 chorych ze świeżo zdiagnozowanym szpiczakiem, u których rozpoczęto leczenie lenalidomidem, jako profilaktykę zastosowano małą dawkę aspiryny (100 mg/d) lub enoksaparynę. Powikłania zakrzepowe wystąpiły u 2,3% i 1,2% chorych stosujących odpowiednio aspirynę i LDWH.

W podsumowaniu autorzy stwierdzili, że profilaktyczne stosowanie LMWH jest związane z mniejszym ryzykiem powikłań zakrzepowych. Leczenie aspiryną można rozważyć jako opcję alternatywną dla heparyny drobnocząsteczkowej, u chorych leczonych lenalidomidem, z niskim wskaźnikiem ryzyka zakrzepicy. Pod uwagę należy wziąć korzyści wynikające z drogi podania ASA, braku konieczności kontrolnych testów układu krzepnięcia, niskie koszty leczenia. Autorzy uznali jednak, że nie są upoważnieni do wyciągnięcia

ostatecznych wniosków ze względu na małą liczbę powikłań zakrzepowych [8].

Oddzielnym problemem są powikłania zakrzepowe i czynniki ryzyka u chorych na MGUS. Wyniki badań w tej grupie chorych są niejednoznaczne. Pierwsze doniesienia w oparciu o analizę prospektywną 310 i 174 chorych wykazały, że czynnikami ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowych są: wiek > 65. roku życia, stężenie białka monoklonalnego > 16 g/l, niskie stężenie albuminy, wysoka leukocytoza, progresja do szpiczaka plazmocytozowego, amyloidozy lub zespołu limfoproliferacyjnego, unieruchomienie, przeszłość zakrzepowa personalna lub w rodzinie [9, 10]. Badania opublikowane w 2013 roku na podstawie analizy 1491 chorych na MGUS wykazały zwiększone ryzyko zakrzepicy tętniczej u chorych z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, a zakrzepicy żyłnej u chorych z białkiem monoklonalnym > 16 g/l. Nie odnotowano wystąpienia powikłań zakrzepowozatorowych u chorych, u których wystąpiła progresja do szpiczaka lub innych chorób nowotworowych. Autorzy wykazali również, że występowanie powikłań zakrzepowozatorowych u chorych na MGUS jest podobne jak w całej populacji, w odpowiednich grupach wiekowych [11].

Podsumowując, IMGW (*The International Myeloma Working Group*) zaleca profilaktyczne stosowanie aspiryny u chorych bez lub z jednym czynnikiem ryzyka (chorzy z niskim ryzykiem), u chorych z dwoma lub więcej czynnikami (chorzy wysokiego ryzyka) należy stosować LMWH lub warfarynę przez co najmniej 6 miesięcy leczenia IMiDs. Standardowym postępowaniem terapeutycznym u chorych na szpiczaka powikłanego zakrzepicą żylną lub tętniczą jest stosowanie heparyny, a następnie VKAs przez 3 do 6 miesięcy. Zamiast VKAs można stosować LMWH, stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej nie wymaga kontroli parametrów krzepnięcia, ale konieczne jest badanie funkcji nerek i liczby płytek.

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

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Falanga A, Russo L, Verzeroli C. Mechanisms of thrombosis in cancer. *Thromb Res* 2013;131(suppl 1):S59-S62.
- [2] Undas A, Zubkiewicz-Urnarska L, Helbig G, et al. Altered plasma fibrin clot properties and fibrinolysis in patients with multiple myeloma. *Eur J Clin Invest* 2014;44:557-566.
- [3] Carrier M, Le Gal G, Tay J, et al. Rates of venous thromboembolism in multiple myeloma patients undergoing immunomodulatory therapy with thalidomide or lenalidomide: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2011;9:653-663.
- [4] Leebeek FW, Kruij MJ, Sonneveld P. Risk and management of thrombosis in multiple myeloma. *Thromb Res* 2012;129:S88-S92.
- [5] Zangari M, Fink L, Zhan F, et al. Low venous thromboembolic risk with bortezomib in multiple myeloma and potential protective effect with thalidomide/lenalidomide-based therapy: review of data from phase 3 trials and studies of novel combination regimens. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11:228-236.
- [6] Leleu X, Rodon P, Hulin C, et al. MELISSE, a large multicentric observational study to determine risk factors

of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma treated with immunomodulatory drugs. *Thromb Haemost* 2013;110:844-851.

- [7] Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, et al. Aspirin, Warfarin, or Enoxaparin Thromboprophylaxis in Patients With Multiple Myeloma Treated With Thalidomide: A Phase III, Open-Label, Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2011;29:986-993.
- [8] Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood* 2012;119:933-939.
- [9] Sallah S, Husain A, Wan J, et al. The risk of venous thromboembolic disease in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Ann Oncol* 2004;15:1490-1494.
- [10] Srkalovic G, Cameron M, Rybicki L, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma are associated with an increased incidence of venous thromboembolic disease. *Cancer* 2004;101:558-566.
- [11] Za T, De Stefano V, Rossi E, et al. Arterial and venous thrombosis in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: incidence and risk factors in a cohort of 1491 patients. *Br J Haematol* 2013;160:673-679.

XIV LECZENIE CHOROBY KOSTNEJ W PRZEBIEGU SZPICZAKA PLAZMOCYTOZOWEGO

Chorobą kostną w przebiegu szpiczaka plazmocytozowego nazywa się heterogeny zespół powikłań kostnych, wśród których dominują ogniska osteolityczne, złamania patologiczne kości oraz uogólniona osteoporoza lub osteopenia. Wystąpienie powikłań kostnych jest konsekwencją zachwiania równowagi pomiędzy procesami resorpcji i odbudowy tkanki kostnej spowodowanego zwiększoną aktywnością osteoklastów i obniżoną aktywnością osteoblastów w wyniku stymulacji receptorowej i cytokinowej przez komórki szpiczaka i mikrośrodowiska szpiku. Przy szczegółowo prowadzonej diagnostyce obrazowej zmiany kostne wykrywa się u 80-90% pacjentów z objawowym szpiczakiem plazmocytozowym. Występowanie powikłań kostnych koreluje z obniżoną jakością i skróconym czasem życia pacjentów.

Obecnie istnieją ograniczone możliwości leczenia dokonanych zmian kostnych. W przypadku wystąpienia złamań kości długich wskazana jest stabilizacja i następnie radioterapia, która prowadzi do redukcji bólu i może przyspieszać gojenie. W razie złamań kompresyjnych kręgosłupa zaleca się rozważenie chirurgicznych metod rekonstrukcji kostnej, przede wszystkim kyfoplastyki, po konsultacji ortopedycznej i neurochirurgicznej. Stanem wymagającym pilnej interwencji jest kompresja rdzenia kręgowego spowodowana przez nacieki pozaszpikowe lub uszkodzone struktury kostne – postępowanie w tym powikłaniu omówiono poniżej. Należy podkreślić, że chociaż wszystkie leki przeciwnowotworowe stosowane u chorych na szpiczaka plazmocytozowego, pośrednio lub bezpośrednio, hamują nadmierną aktywność osteoklastów, dla bortezomibu wykazano dodatkowy efekt bezpośredniej stymulacji osteoblastów *in vitro* oraz cechy odbudowy kostnej w badaniach retrospektywnych [1]. Obserwacje te mogą przemawiać za szczególnym uzasadnieniem stosowania bortezomibu u chorych z silnie wyrażoną chorobą kostną, jednak wymagają potwierdzenia w dobrze zaplanowanych badaniach prospektywnych.

Grupą leków o najbardziej udokumentowanym działaniu profilaktycznym, opóźniającym wystąpienie i redukującym liczbę powikłań kostnych, a także hiperkalcemii, są dwufosfoniany. Leki te zmniejszają resorpcję kostną poprzez hamujące działanie na osteoklasty. W brytyjskim badaniu randomizowanym MRC IX wykazano, że stosowanie kwasu zolendronowego powoduje nie tylko redukcję powikłań kostnych, ale również wydłużenie czasu życia chorych w porównaniu ze stosowaniem kwasu klodronowego; przy czym efekt ten był istotny również u chorych, u których nie stwierdzono zmian kostnych przed włączeniem chemioterapii [2]. Na podstawie tych wyników zaleca się włączenie leczenia dwufosfonianami dożylnymi (a więc kwasem zolendronowym lub pamidronowym) u wszystkich chorych, u których rozpoczyna się chemioterapię szpiczaka plazmocytozy. Lekiem z wyboru powinien być kwas zolendronowy. Kwas pamidronowy powoduje porównywalną redukcję powikłań kostnych, jednak nie wykazano jego wpływu na czas przeżycia chorych (brak odpowiedniego badania randomizowanego). Natomiast kwas klodronowy powinien być stosowany tylko w przypadku, gdy brak jest możliwości stosowania leczenia dożylnego. Podczas terapii dwufosfonianami dożylnymi zalecana jest doustna substytucja wapnia i witaminy D, natomiast w przypadku kwasu klodronowego takie postępowanie prawdopodobnie może zmniejszać wchłanianie leku. W związku z możliwością wystąpienia powikłań, w tym szczególnie niewydolności nerek, hipokalcemii i martwicy kości szczękowej, w okresie leczenia dwufosfonianami wskazane jest monitorowanie funkcji nerek i poziomu wapnia w surowicy przed każdym podaniem dwufosfonianu dożylnego, przestrzeganie higieny jamy ustnej oraz unikanie większych zabiegów stomatologicznych. Czas trwania leczenia dwufosfonianami nie jest dokładnie ustalony. Na podstawie ostatnich badań uważa się, że najkorzystniejsza jest terapia bezterminowa, jednak długoterminowe stosowanie tych leków zwiększa również ryzyko typowych powikłań. W związku z tym bezwzględnie uzasadnione jest kontynuowanie leczenia podczas fazy aktywnej choroby. Natomiast u pacjentów, którzy osiągnęli trwałą całkowitą remisję lub bardzo dobrą częściową remisję choroby i byli leczeni dwufosfonianami przez dwa lata, można rozważyć przerwanie leczenia lub zmniejszenie częstotliwości lub dawki dwufosfonianów. W przypadku nawrotu choroby wskazane jest ponowne rozpoczęcia podawania dwufosfonianów. Ze względu na brak wystarczających danych obecnie nie zaleca się rutynowego stosowania dwufosfonianów u chorych ze szpiczakiem niewymagającym chemioterapii (MGUS i tłący się szpiczak plazmocytozy). Jednak niektórzy eksperci zalecają takie leczenie u pacjentów z grup wysokiego ryzyka progresji do objawowego szpiczaka plazmocytozy.

Poniższe szczegółowe zalecenia oparto w głównym stopniu na wytycznych Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (International myeloma Working Group; IMWG) oraz Brytyjskiego Komitetu ds. standardów w hematologii (British Committee for Standards in Haematology; BCSH) [3, 4].

Zalecenia szczegółowe dotyczące leczenia dwufosfonianami

1. Zaleca się stosowanie następujących dwufosfonianów:
 - kwas zoledronowy 4 mg i.v. co 3–4 tygodni. Leczenie kwasem zoledronowym ma największe uzasadnienie

w związku z wykazaniem przedłużonego czasu przeżycia w stosunku do kwasu klodronowego,

- kwas pamidronowy 30–90 mg i.v. co 3–4 tygodni. Wykazano, że dawki 30 lub 60 mg i.v. są równie skuteczne, co dawka 90 mg kwasu pamidronowego, natomiast mogą wiązać się z mniejszą częstością działań niepożądanych,
 - kwas klodronowy 1600 mg/dz (2 x 800 mg) p.o. *a la longue*, zalecany tylko u pacjentów, którzy nie mogą przyjmować dwufosfonianów dożylnie.
2. Leczenie dwufosfonianami powinno być wdrożone u wszystkich chorych na SzP, u których występują wskazania do włączenia chemioterapii (objawowy szpiczak plazmocytozy), w tym u chorych bez radiograficznie potwierdzonych zmian kostnych. U pacjentów, u których nie stwierdzono zmian kostnych za pomocą NMR lub PET-CT, korzyść z leczenia dwufosfonianami nie jest pewna.
 3. Ze względu na brak wystarczających danych obecnie nie zaleca się rutynowego stosowania dwufosfonianów u chorych ze szpiczakiem niewymagającym chemioterapii (MGUS i bezobjawowy szpiczak plazmocytozy). Wydaje się jednak, że korzystne jest wdrożenie dwufosfonianów u pacjentów z wysokim ryzykiem progresji do objawowego szpiczaka plazmocytozy. U pozostałych chorych w przypadku stwierdzenia za pomocą densytometrii osteoporozy lub osteopenii zaleca się stosowanie dwufosfonianów w dawkach stosowanych w leczeniu osteoporozy.
 4. U chorych z upośledzoną czynnością nerek zaleca się redukcję dawek dwufosfonianów lub odstąpienia od stosowania tych leków, zależnie od stopnia niewydolności.
 5. Chorzy leczeni dwufosfonianami mają zwiększone ryzyko martwicy kości szczęki. W celu prewencji tego powikłania wskazane jest:
 - ocena i wyleczenie przez lekarza stomatologa wszystkich ognisk próchnicy zębów przed rozpoczęciem terapii dwufosfonianami,
 - prowadzenie profilaktyki antybiotykowej w przypadku zabiegów stomatologicznych,
 - unikanie niekoniecznych zabiegów stomatologicznych podczas leczenia dwufosfonianami.
 - wstrzymanie terapii dwufosfonianami na 3 miesiące przed i do 3 miesięcy po inwazyjnych zabiegach stomatologicznych.

Kompresja rdzenia kręgowego

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

- natychmiastowego rozpoczęcia pulsu wysokich dawek deksametazonu (40 mg iv. przez 4 dni) oraz ewentualnie dołączenia systemowej chemioterapii, jeżeli kompresja została stwierdzona przy rozpoznaniu szpiczaka,
- pilnego badania NMR odpowiedniego obszaru kręgosłupa oraz konsultacji neurochirurgicznej i radioterapeutycznej wyniku i następnie:

- w przypadku ucisku rdzenia przez masy miękkotkankowe pilnej miejscowej radioterapii (standardowo dawka 30 Gy podana w 10 frakcjach),
- w przypadku ucisku rdzenia przez struktury kostne pilnego zabiegu odbarczenia neurochirurgicznego.

Leczenie hiperkalcemii

Szczyzak plazmocytowy należy do nowotworów szczególnie często, bo aż w 20–40% przypadków, powikłanych rozwojem hiperkalcemii. Ostra hiperkalcemia może się objawiać, między innymi, zaburzeniami ze strony ośrodkowego układu nerwowego (splątanie, dezorientacja, śpiączka hiperkalcemiczna), nudnościami i wymiotami, miopatią, zaparciami, objawami zapalenia trzustki, zwiększonym pragnieniem, wielomoczem oraz prowadzić do ostrej niewydolności nerek.

Postępowanie lecznicze w hiperkalcemii powinno obejmować następujące działania:

- Podstawowe znaczenie ma nawodnienie pacjenta i użycie dużej diurezy. W ciężkiej i umiarkowanej hiperkalcemii stosuje się dożylny wlew 0,9% NaCl w ilości uzależnionej od stanu nawodnienia pacjenta. W hiperkalcemii przewlekłej i łagodnej – doustne przyjmowanie płynów 3–4 l/dziennie. Diureza powinna być utrzymana na poziomie 150–200 ml/godz. Należy wyrównywać współistniejące zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej.
- Ostrożne stosowanie furosemidu – konieczne w przypadkach, gdy bilans wodny jest dodatni lub nie udało się uzyskać wystarczającej diurezy.
- Dożylny podanie dwufosfonianu (lekiem z wyboru jest kwas zoledronowy w dawce 4 mg i.v. wlew 15 min). Jeżeli wysokie stężenie wapnia utrzymuje się po 72 godz., można powtórzyć dawkę dwufosfonianu. W przypadku współistniejącej niewydolności nerek należy odpowiednio zredukować dawkę dwufosfonianu (preferowane jest stosowanie pamidronianu w dawce 30 mg). W hiperkalcemii przewlekłej – do rozważenia – doustnie kwas kłodronowy (początkowo 2400–3200 mg/dobę w dawkach podzielonych, następnie dawka leku powinna być zmniejszona do 1600 mg/dobę).
- W przypadku umiarkowanej, ciężkiej lub opornej hiperkalcemii stosuje się glikokortykosteroidy:
 - hydrokortyzon w dawce 250–500 mg i.v. co 8 godz.,
 - prednizon w dawce 10–100 mg/dziennie.
- Jeżeli po zastosowaniu powyższego leczenia nie uzyskano normalizacji stężenia wapnia we krwi obwodowej lub istnieją istotne przeciwwskazania do zastosowania dwufosfonianów (ciężka niewydolność nerek):
 - kalcytonina – i.v. 1 j.m./kg mc./godz. albo podskórnie lub domięśniowo w dawce 100 j.m. 2–4 razy w ciągu doby,
 - hemodializa lub dializa otrzewnej.

evidence of bone healing with bortezomib plus melphalan-prednisone vs. melphalan-prednisone in the phase III VISTA trial in multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2011;86:372–384.

- [2] Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al., 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;376:1989–1999.
- [3] Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *J Clin Oncol* 2013;31:2347–2357.
- [4] Bird JM, Owen RG, D'Sa S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2014. http://www.bcshguidelines.com/documents/MYELOMA_GUIDELINE_Feb_2014_for_BCSH.pdf. (sprawdzone w dniu 20.03.2015r.).

XV LECZENIE WSPOMAGAJĄCE

Leczenie wspomagające w szpiczaku plazmocytowym

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

Niedokrwistość w szpiczaku plazmocytowym

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

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

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

Wskazania do stosowania czynników stymulujących erytropoezę zostały opracowane przez Amerykańskie

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Delforge M, Terpos E, Richardson PG, et al. Fewer bone disease events, improvement in boneremodeling, and

Tabela XXIV – Zalecenia FDA dotyczące leczenia ESA u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą chorobom nowotworowym związaną z chemioterapią
Table XXIV – FDA recommendations for ESA therapy in cancer patients with chemotherapy-associated anemia

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

* Odpowiedź definiowana jest jako wzrost stężenia hemoglobiny przynajmniej o 1 g/dl oceniany 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.

Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ASCO) we współpracy z Amerykańskim Towarzystwem Hematologicznym (ASH), a w Europie przez Europejską Organizację Badań i Leczenia Nowotworów (EORTC) [1, 2].

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

1. W przypadku wystąpienia niedokrwistości niezbędne jest przeprowadzenie dokładnego wywiadu chorobowego, badania fizykalnego pacjenta oraz wykonanie badań biochemicznych mających pomóc w ustaleniu przyczyny anemii. Niezbędne jest uwzględnienie chorób towarzyszących, w tym szczególnie choroby niedokrwiennej serca, niewydolności krążenia, chorób płuc, niewydolności nerek, jak również ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych.
2. Stosowanie czynników stymulujących erytropoezę wg ASCO/ASH jest zalecane u pacjentów z niedokrwistością związaną z chemioterapią lub chemioradioterpią, gdy stężenie HGB < 10 g/dl. Można rozważyć zastosowanie ESA w przypadku, gdy stężenie HGB wynosi 10–12 g/dl, jeżeli istnieją inne choroby towarzyszące powodujące znaczne ograniczenie rezerwy płucno-sercowej chorego lub gdy niedokrwistość powoduje znaczny spadek aktywności życiowej pacjenta.
3. Wg EORTC, zaleca się stosowanie ESA przy stężeniu hemoglobiny 9–11 g/dl lub 11–11,9 g/dl, przy dodatkowych wskazaniach klinicznych. Według ASCO/ASH, zaleca się ekwiwalentne stosowanie epoetyny alfa (epoetyna beta nie jest komercyjnie dostępna w USA) lub darbepoetyny alfa. Dawkowanie ESA wg FDA przedstawiono w tabeli XXIV.
4. Celem leczenia czynnikami stymulującymi erytropoezę jest uzyskanie stężenia hemoglobiny \leq 12 g/dl. Stwierdzono, że dalszy wzrost stężenia hemoglobiny powoduje zwiększenie powikłań zakrzepowo-zatorowych i wzrost ryzyka zgonu pacjenta.
5. Przy braku odpowiedzi na leczenie ESA, gdy wzrost HGB < 1–2 g/dl po okresie 6–8 tygodni leczenia, nie zaleca się eskalacji dawki czynników stymulujących erytropoezę. Zalecenia ASCO/ASH i EORTC nie wskazują eskalacji dawek ESA, gdyż nie ma przekonujących dowodów na skuteczność tego typu postępowania. Podwyższenie dawki zalecane jest zaś przez FDA, jak przedstawiono w tabeli XXIV.
6. U chorych, u których uzyskano zwiększenie stężenia hemoglobiny do około 12 g/dl, należy stosować leczenie podtrzymujące za pomocą najmniejszej skutecznej dawki

lub przez zmniejszenia dawki i wydłużenie odstępów podawania ESA.

7. Preparaty żelaza nie powinny być podawane rutynowo, ich stosowanie zastrzeżone jest dla chorych z bezwzględnym lub czynnościowym niedoborem żelaza (ferrytyna < 100 ng/ml, Tsat < 15%). Wykazano również, że jedynie dożylna suplementacja żelaza jest skuteczna w leczeniu niedoborów żelaza w czasie stosowania ESA.

Spośród objawów niepożądanych stosowania ESA w leczeniu niedokrwistości u chorych na nowotwory należy przede wszystkim wymienić ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych (6,1%), nadciśnienie tętnicze (5%) czy bardzo rzadko występującą niedokrwistość czysto czerwonekrwinkową. Niedokrwistość czysto czerwonekrwinkowa związana jest z obecnością autoprzeciwciał skierowanych przeciwko epoetynie, przy czym może być również niszczone endogenna erytropoetyna.

Powikłania infekcyjne

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

Przyczyny zaburzeń odporności w szpiczaku plazmocytowym:

- obniżenie odporności humoralnej związane ze zmniejszonym wytwarzaniem poliklonalnych immunoglobulin, obniżeniem liczby i upośledzeniem funkcji limfocytów B, predysponujące do nawracających zakażeń bakteryjnych,
- zaburzenia czynności efektorowych limfocytów T oraz komórek dendrytycznych,
- neutropenia, która może być wynikiem stosowanej chemioterapii lub radioterapii, jak również leczenia IMiDs czy inhibitorami proteasomów,
- stosowanie wysokich dawek sterydów powodujące zwiększenie ryzyka wystąpienia zakażeń grzybiczych czy *Pneumocystis carini*.

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

Prawidłowa edukacja chorego na temat ryzyka wystąpienia powikłań infekcyjnych, jak i możliwości uzyskania pomocy lekarskiej w ciągu 24 godzin od pojawienia się objawów zakażenia, stanowi podstawę skutecznego

postępowania u chorych na szpiczaka plazmocytoowego ze współistniejącym zakażeniem.

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

1. Szczepień przeciwko grypie, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* – są zalecane, ale nie gwarantują dostatecznej skuteczności u większości chorych.
2. Profilaktycznie immunoglobulin – nie jest zalecane rutynowo, ale może być skuteczne u części chorych z ciężkimi, nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi i hipogammaglobulinemią.
3. Profilaktycznie stosowanie acyklowiru – u chorych leczonych inhibitorami proteasomów (bortezomib, karfilzomib, icksazomib), po autoHCT i u pacjentów z nawracającymi infekcjami wirusem opryszczki.

Leczenie bólu

Ból jest jednym z najczęściej występujących objawów w szpiczaku plazmocytoowym, towarzyszącym choremu zarówno na początku choroby, jak i w kolejnych jej nawrotach. Ból jest związany głównie z destrukcją tkanki kostnej czy naciekaniami nerwów, ale również może być objawem polineuropatii w przebiegu leczenia przeciwnowotworowego talidomidem lub bortezomibem.

Ocena bólu powinna być oparta na 10-stopniowej numerycznej skali bólu (*numerical rating scale*; NRS). Redukcja bólu o 2 stopnie lub więcej w skali NRS jest odczuwana przez pacjenta jako znacząca poprawa. W przypadku braku poprawy chory powinien być skierowany do specjalisty do Poradni Leczenia Bólu. Ocena natężenia bólu o charakterze neuropatycznym powinna być przeprowadzona w oparciu o najczęściej zalecaną skalę oceny bólu neuropatycznego LANSS.

Obecne poznanie mechanizmów bólu nowotworowego, jak i działania leków przeciwbólowych, skłania do stosowania złożonej terapii obejmującej stosowanie opioidów, blokerów kanału wapniowego, sodowego, trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych czy inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*; SNRI). Należy pamiętać, że nowoczesne podejście do leczenia bólu u chorych na SzP obejmuje również stosowanie dwufosfonianów, radioterapii i leczenia ortopedycznego (przezskórna wertebroplastyka, kyfoplastyka balonowa, ortopedyczne zespolenia kręgosłupa i kości długich).

Leczenie farmakologiczne bólu powinno uwzględniać następujące leki:

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

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

6. Pacjenci leczeni przeciwbólowo opioidami powinni być regularnie oceniani pod względem występowania objawów ubocznych, takich jak: zaparcia, wymioty i sedacja. Wszyscy pacjenci leczeni opioidami powinni rutynowo otrzymywać środki przeczyszczające.

Szczególne rodzaje bólu – ból neuropatyczny:

1. Ból neuropatyczny powinien być oceniany i kontrolowany przez specjalistę neurologa.
2. W leczeniu bólu neuropatycznego zaleca się stosowanie kilku leków z grupy blokerów kanału wapniowego (gabapentyna lub pregabalina), sodowego (lidokaina lub oxcarbazepina) i SNRI (amitryptylina lub duloksetyna).
3. W przypadku wystąpienia bólu neuropatycznego jako działania niepożądanego w czasie leczenia cytostatykami neurotoksycznymi (bortezomib) zaleca się bezwzględne odstawienie leku.

Leczenie wspomagające stosowane u chorych na szpiczaka plazmocytoowego ma na celu zapobieganie i leczenie powikłań choroby nowotworowej, przez co poprawia jakość życia pacjentom i umożliwia im lepsze funkcjonowanie w życiu codziennym w społeczeństwie. Leczenie wspomagające powinno stanowić więc integralną część właściwego postępowania lekarskiego u wszystkich chorych na szpiczaka plazmocytoowego.

P I Ś M I E N N I C T W O / R E F E R E N C E S

- [1] Aapro MS, Link H. September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents. *Oncologist* 2008;13(Suppl 3):33-36.
- [2] Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, et al. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology Clinical Practice Guideline on the Use of Epoetin and Darbepoetin in Adult Patients With Cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4996-5010.

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

W szpiczaku plazmocytoowym nacieki w kościach kręgosłupa występują w większości przypadków, a w około 30% są przyczyną złamań kompresyjnych trzonów kręgow. Złamania te są jedno- lub wielopoziomowe i w konsekwencji doprowadzają do postępującego obniżenia wysokości trzonów, nierzadko aż do ich całkowitego zapadnięcia się. Postępująca deformacja kręgosłupa – załamanie osi, kyfotyzacja szyjno piersiowa i piersiowa oraz wyrównanie lordozy lędźwiowej – w połączeniu z bólem miejscowym i korzeniowym doprowadza do upośledzenia funkcji narządu ruchu. Opasujące bóle klatki piersiowej mogą powodować upośledzenie wentylacji, doprowadzając do zmniejszenia pojemności oddechowej płuc, a w zaawansowanych przypadkach do ograniczenia tolerancji wysiłku oraz do wzrostu ryzyka infekcji płuc. W zakresie odcinka lędźwiowego kręgosłupa

ból promieniujący do jamy brzusznej skutkuje niekiedy upośledzeniem łaknienia i spadkiem wagi ciała. Masa nowotworu wrastająca do kanału kręgowego powoduje ucisk na rdzeń kręgowy i ogon koński, a także może uciskać pojedyncze korzenie. Opisywane objawy nie są proporcjonalne do stanu zniekształcenia kręgosłupa obserwowanego w badaniach obrazowych i często pacjent z wielopoziomowymi deformacjami nie odczuwa istotnych dolegliwości a przeciwnie, jednopoziomowe złamanie kompresyjne ze znacznego stopnia deformacją trzonu może powodować dokuczliwe dolegliwości bólowe.

Leczenie choroby zasadniczej staje się coraz bardziej skuteczne, co powoduje zwrócenie większej uwagi na komfort życia tych pacjentów i konieczność utrzymania sprawności narządu ruchu, w tym jak najlepszego stanu kręgosłupa. Nie zawsze możliwe jest naprawienie istniejących już deformacji trzonów, natomiast najważniejszym celem leczenia jest zwalczanie bólu w sposób najmniej inwazyjny i niepowodujący istotnego zaburzenia w prowadzeniu kolejnych cykli chemioterapii. Takim skutecznym leczeniem okazała się przeszkońska wertebroplastyka (PW) i kyfoplastyka (PK).

Wertebroplastyka i kyfoplastyka

Wykonanie PW bądź PK jest wskazane, gdy mamy do czynienia z bólem spowodowanym przez zniekształcenie (złamanie) trzonu kręgu na jednym lub wielu poziomach. Wg *International Myeloma Working Group* [1], wskazania do cementowania trzonów w SzM są następujące:

1. silny ból (przekraczający 7/10 oceniany na podstawie *Visual Analogue Scale – V.A.S.*): gdy istnieje zapadnięcie się jednego lub więcej kręgów albo występuje destrukcja kości z wysokim ryzykiem złamania jednego lub więcej kręgów;
2. ból umiarkowany (nieprzekraczający 7/10 w skali V.A.S.): gdy mamy do czynienia ze znaczącym ubytkiem wysokości kręgu i/lub naruszeniem strukturalnej integralności lub stabilności kręgosłupa.

Istotne jest odpowiednio wczesne wykrycie deformacji trzonu lub/i nacieku i możliwie szybkie zareagowanie na pojawiający się ból. Opanowanie bólu znacznie podnosi komfort życia i nie stanowi przeszkody we wdrożeniu alternatywnych i uzupełniających metod leczenia, takich jak radioterapia i farmakoterapia przeciwbólowa, oraz nie koliduje z systemową farmakoterapią antyszpiczakową. Wertebroplastyka może być zastosowana także przed wdrożeniem radioterapii lub zamiast niej.

Przeciwwskazania

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

Destrukcyjna tylna ściana kręgu i wnikanie guza do przestrzeni nadoponowej jest względny przeciwwskazaniem do PW, jeżeli nie ma deficytu neurologicznego [2]. Także zmiany zlokalizowane powyżej poziomu trzeciego kręgu piersiowego, ze względu na trudności anatomiczne stanowią względne przeciwwskazanie do zastosowania metody przeszkońskiej.

Powikłania

PW jest relatywnie bezpieczną metodą leczenia - powikłania objawowe nie przekraczają 6,8% [3]. Wyciek cementu poza obręb trzonu występuje bardzo często, ale zazwyczaj nie daje objawów ubocznych. Jeżeli bezpośrednio po zabiegu wystąpią objawy korzeniowe lub objawy ucisku rdzenia, konieczne jest wykonanie badań obrazowych i operacja odbarczająca w trybie pilnym [4]. Przedostanie się cementu do żył przykręgosłupowych i jego dalsza migracja może spowodować zator cementowy płuc (1,7% przypadków) o charakterze nieodwracalnym, co jest poważnym powikłaniem powodującym odległe problemy oddechowo-krążeniowe.

W SzP dobry i bardzo dobry wynik przeciwbólowy po PW i PK uzyskuje się u 83–100% leczonych pacjentów, a poprawa funkcjonalna sięga 70% [5–7]. W literaturze anglojęzycznej ukazało się dotychczas 28 prac dotyczących omawianej tematyki, z czego w 23 artykułach są wystarczające dane do rzetelnej analizy wyników leczenia [8]. We wszystkich tych opracowaniach stwierdzono istotne zmniejszenie się bólu, które utrzymuje się ponad rok od pierwszego zabiegu, przy czym nasilenie bólu zmniejsza się średnio o 4,4 punktu w 10-punktowej skali V.A.S.

Wyniki leczenia przeciwbólowego za pomocą PK i PW są podobne, natomiast po zastosowaniu kyfoplastyki istnieje możliwość zmniejszenia kąta kyfozy kręgosłupa, co jednak nie przekłada się na lepszy wynik funkcjonalny w porównaniu z wertebroplastyką [8].

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

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Hussein MA, Vrionis FD, Allison R, et al. The role of vertebral augmentation in multiple myeloma: International Myeloma Working Group Consensus Statement. *Leukemia* 2008;1–6.
- [2] Shimony JS, Gilula LA, Zeller AJ, Brown DB. Percutaneous vertebroplasty for malignant compression fractures with epidural involvement. *Radiology* 2004;232:846–853.
- [3] Barragan-Campos HM, Vallee J-N, Lo D, et al. Percutaneous vertebroplasty for spinal metastases: complications. *Radiology* 2006;238:354–362.
- [4] Cotten A, Dewatre F, Cortet B, et al. Percutaneous vertebroplasty for osteolytic metastases and myeloma: effects of the percentage of lesion filling and the leakage of methylmethacrylate at clinical follow-up. *Radiology* 1996;200:525–530.

- [5] Anselmetti GC, Manca A, Montemurro F, et al. Percutaneous vertebroplasty in multiple myeloma: prospective long-term follow-up in 106 consecutive patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35:139-145.
- [6] Layton KF, Thielen KR, Cloft HJ, Kallmes DF. Acute vertebral compression fractures In patients with multiple myeloma: evaluation of vertebral body edema patterns on MR imaging and the implications for vertebroplasty. *AJNR* 2006;27:1732-1734.
- [7] Ramos L, de Las Heras JA, Sanchez S, et al. Medium-term results of percutaneous vertebroplasty in multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2006;77:7-13.
- [8] Khan OA, Binjiki W, Kallmes DF. Vertebral augmentation in patients with multiple myeloma: a pooled analysis of published case series. *AJNR* 2014;35:207-210.

XVII LEGZENIE PALIATYWNE I TERAPIA METRONOMICZNA

Chorzy z tłącą bądź asymptomatyczną postacią szpiczaka (~ 15%) mogą być obserwowani do czasu progresji choroby, która może nastąpić po miesiącach lub latach. Nie rozpoczęcie leczenia pozwoli uniknąć przez pewien czas objawów toksycznych związanych z terapią. W ostatnich latach rozważa się dla tej grupy chorych stosowanie mniej toksycznego leczenia np. dwufosfoniany, klarytromycyna czy małe dawki talidomidu, ale nie można jeszcze polecać któregoś z tych leków jako standardu postępowania [1]. Identyfikacja niekorzystnych czynników rokowniczych jest istotna dla czasu przeżycia chorych na szpiczaka.

Chorzy, którzy nie kwalifikują się do intensywniejszej chemioterapii z uwagi na leukopenię, małopłytkowość, hipoplazję szpiku czy ciężką niewydolność nerek, mogą być leczeni pulsami sterydowymi, z dodatkiem cyklofosfamidu bądź małymi dawkami innych leków. W tabeli XXII przedstawiono zalecane redukcje dawek leków w zależności od wieku i kondycji pacjenta.

Formą leczenia paliatywnego/podtrzymującego jest terapia metronomiczna, w której małe dawki leków stosowane są w sposób ciągły bądź z bardzo krótkimi przerwami. Ta metoda podawania leków wywiera przede wszystkim efekt antyangiogeny skutkujący zmniejszeniem masy nowotworu. Najczęściej stosowanym lekiem jest cyklofosfamid w dawce 50 mg zwykle kojarzony z prednizonem 15-20 mg, ale może też być stosowany z nowymi lekami w małej

dawce, jak lenalidomid 10 mg czy bortezomib 1 mg/m² raz w tygodniu, podskórnie. Czas do uzyskania odpowiedzi to 2 miesiące. Tę formę leczenia można stosować u chorych zdyskwalifikowanych z leczenia intensywnego lub wykazujących oporność na leczenie. Odsetek odpowiedzi całkowitych po 2 miesiącach obserwuje się u 60% chorych [2, 3].

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Prommer EE. Palliative oncology: thalidomide. *Am J Hosp Palliat Care* 2010;27:198-204.
- [2] Suvannasankha A, Fausel C, Juliar BE, et al. Final report of toxicity and efficacy of a phase II study of oral cyclophosphamide, thalidomide, and prednisone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma: A Hoosier Oncology Group Trial, HEM01-21. *Oncologist* 2007;12:99-106.
- [3] Maiti R. Metronomic chemotherapy. *J Pharmacol Pharmacother* 2014;5:186-192.

XVIII ZALEGENIA TERAPEUTYCZNE DOTYCZĄCE INNYCH DYSKRAZJI PLAZMOCYTOWYCH

Pierwotna układowa amyloidoza łańcuchów lekkich (AL)

Cechą charakterystyczną grupy chorób określanych mianem amyloidoza (skrobiawica) jest odkładanie się białka w postaci włókienek amyloidowych przyjmujących strukturę białkową typu kartki β w przestrzeniach pozakomórkowych. Wyróżnia się ok. 30 różnych białek mogących zapoczątkować rozwój jednego z typów amyloidozy [1]. Najczęstszym typem układowej amyloidozy jest AL (stanowi 4/5 wszystkich przypadków amyloidoz). Klasyfikację amyloidozy zestawiono w tabeli XXV. Układowa AL poprzedza rozwój objawowego SzP (0,4%), występuje w czasie jego trwania (6%), a także współistnieje ze szpiczakiem plazmocytowym (SzP) w 10-15% przypadków i z makroglobulinemią Waldenströma (MW).

Amyloidoza zlokalizowana (AZ) stanowi ok. 10% wszystkich typów amyloidoz i nie ulega przemianie w układową AL. W tym typie amyloidozy nie stwierdza się obecności białka monoklonalnego (M) w surowicy i/lub moczu, a odkładanie amyloidu jest zazwyczaj ograniczone do

Tabela XXV – Klasyfikacja amyloidozy
Table XXV – Classification of amyloidosis

Typ amyloidozy	Klasyfikacja	Podstawowe kryterium
Pierwotna układowa amyloidoza łańcuchów lekkich (AL)	Pierwotna, włączając SzP	Obecność łańcucha lekkiego κ lub λ
Wtórna amyloidoza (AA)	Wtórna	
Rodzinna amyloidoza (AF)	Rodzinna	Obecność białka A
	Neuropatyczna	
	Kardiopatyczna	
	Nefropatyczna	Mutacja transtyretyny (prealbuminy)
Starcza układowa amyloidoza (AS)	Starcza sercowa	Mutacja transtyretyny (prealbuminy)
		Białko A
	Zmiany stawowe	Nieobecność mutacji transtyretyny (prealbuminy)
Amyloidoza w przebiegu dializoterapii (AD)		β_2 -mikroglobulina

jednego układu. Najczęściej są to drogi oddechowe, układ moczowo-płciowy, przewód pokarmowy i skóra.

Epidemiologia AL

Częstość występowania AL jest określana na ok. 1 nowy przypadek na 100 000 osób na rok i jest prawdopodobnie niedoszacowana. Przyjmując, że zachorowalność na AL w Polsce jest porównywalna z obserwowaną w innych krajach europejskich, w ciągu roku należy spodziewać się około 300 nowych zachorowań. Średnia wieku chorych w chwili rozpoznania wynosi 63 lata. Około 90% przypadków stanowią chorzy po 50. roku życia. Mediana całkowitego przeżycia (*overall survival*; OS) nieleczonych chorych wynosi 12 miesięcy, natomiast leczonych – 2 lata [2].

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

W zależności od objawów, AL można określić jako „chorobę pogarszania się stanu ogólnego bez uchwytnej przyczyny”. W tabeli XXVI zestawiono najczęściej zajęte narządy i układy w przebiegu AL [3]. U 1/3 chorych stwierdzone jest zajęcie więcej niż 2 narządów.

Pierwotną AL należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej, gdy stwierdza się:

1. zespół nerczycowy (albuminuria) u chorych nieleczonych z powodu cukrzycy,
2. kardiomiopatię o innej etiologii niż niedokrwienna, potwierdzoną badaniem echokardiograficznym (ECHO) serca,
3. powiększenie wątroby z prawidłowym obrazem jej mięszu w badaniach obrazowych lub zwiększoną aktywność fosfatazy zasadowej,
4. neuropatię z obecnością białka M w surowicy,
5. MGUS ze współistniejącym niewyjaśnionym uczuciem osłabienia, ubytkiem masy ciała, obecnością obrzęków obwodowych i parestezji.

Postępowanie diagnostyczne

Celem diagnostyki jest wykrycie depozytów amyloidu w tkankach na podstawie badania bioptycznego zajętego

narządu lub błony śluzowej jamy ustnej czy odbytnicy, tkanki tłuszczowej i szpiku kostnego (preparat barwiony czerwienią Kongo oglądany w świetle spolaryzowanym). „Złotym” standardem oceniającym typ białka amyloidogenego i jego skład jest spektrometria masowa.

Badaniem przesiewowym jest immunofiksacja białek surowicy i moczu. Z kolei, najczulszym jest badanie wolnych łańcuchów lekkich (*free light chain*; FLC) w surowicy [4]. W przypadku stwierdzenia objawów klinicznych występujących w przebiegu AL i obecności FLC w surowicy i/lub moczu z nieprawidłowym stosunkiem łańcuchów lekkich κ/λ , należy wykonać badanie histopatologiczne szpiku kostnego (odsetek plazmocytów jest zazwyczaj mniejszy od 10%) i badanie bioptyczne tkanki tłuszczowej [5]. Jednocześnie wykonanie biopsji tkanki tłuszczowej i badania histopatologicznego szpiku kostnego z barwieniem czerwienią Kongo pozwala rozpoznać AL u 85% chorych.

Narządem, którego zajęcie ma największy wpływ na rokowanie i wybór sposobu leczenia, jest mięsień sercowy. Podstawowym badaniem obrazowym w diagnostyce AL serca jest badanie echokardiograficzne i badania biochemiczne: stężenie troponiny T lub I, N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP), rzadziej stężenie kinazy kreatyninowej (*creatinine kinase*; CK). Badaniami pomocniczymi są rezonans magnetyczny, scyntygrafia serca, a także mikroskopia elektronowa potwierdzająca obecność włókienek amyloidowych w materiale uzyskanym w biopsji mięśnia serca. Obecnie obowiązująca klasyfikacja zaawansowania klinicznego AL jest w głównej mierze oparta na parametrach oceniających wydolność serca.

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

Kryteria rozpoznania AL

W tabeli XXVIII zestawiono kryteria rozpoznania AL.

Ocena zaawansowania klinicznego AL

Stopnie zaawansowania klinicznego wg Mayo Clinic (*Mayo Prognostic System*) zestawiono w tabeli XXIX [6].

Leczenie chorych na AL

Celem leczenia jest zniszczenie klonu plazmocytów, a przez to zaprzestanie wytwarzania i deponowania patologicznych łańcuchów lekkich Ig. Podjęcie decyzji o rodzaju terapii zależy od stanu ogólnego i wieku chorego, objawów klinicznych, niewydolności i liczby zajętych narządów, w tym mięśnia serca. W tabeli XXX zestawiono kryteria odpowiedzi hematologicznej na leczenie AL.

W zależności od stopnia sprawności, wyników badań biochemicznych wyróżnia się trzy grupy chorych na AL [5]:

- chorzy „małego” ryzyka (20% chorych): chorzy w bardzo dobrym stopniu sprawności (0-1 wg WHO) z prawidłową funkcją nerek, stężeniem troponiny T <0,06 ng/ml i NT-proBNP <5000 ng/l

Tabela XXVI – Częstość zajęcia narządowego u chorych na AL

Table XXVI – The frequency of attachment organ patients with AL

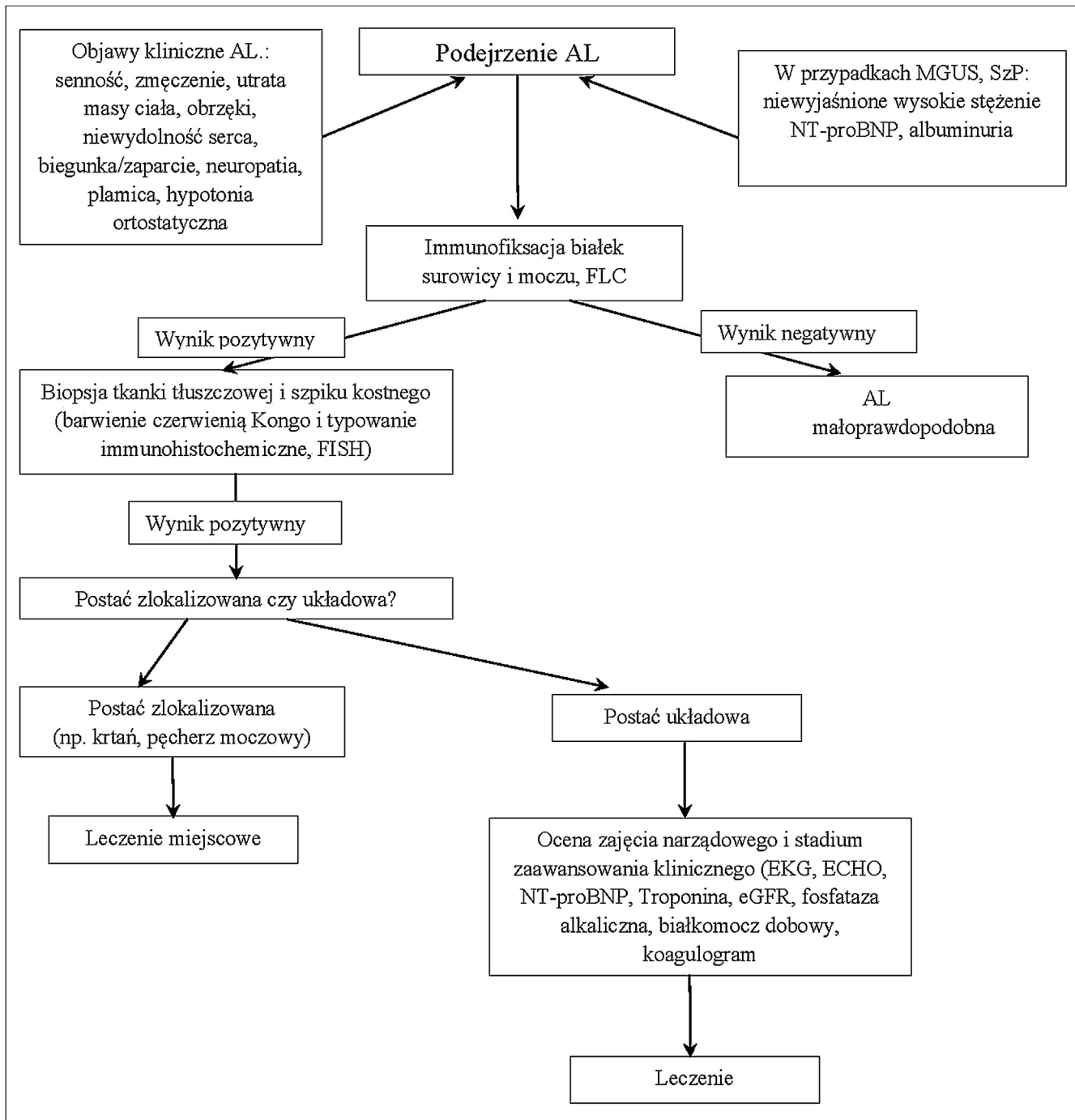
Zajęte narządy	Częstość (%)
Serce	74
niewydolność serca	47
Nerki	65
niewydolność nerek	45
zespół nerczycowy	42
Tkanki miękkie (powiększenie języka)	17
Układ nerwowy	
obwodowy	15
autonomiczny	14
Skaza naczyniowa	10
Przewód pokarmowy	8

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

Diagnostyka tkankowa	<ul style="list-style-type: none"> • Biopsja tkanki tłuszczowej • Biopsja błony śluzowej dziąsła lub odbytnicy • Biopsja zajętego narządu
Typowanie amyloidu	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie immunohistochemiczne (mikroskopia immunoelektronowa – jeśli jest dostępna) • Spektrometria masowa • Analiza DNA
Badania wykrywające klonalne plazmocyty/ limfocyty B	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie elektroforezy i immnofiksacji białek surowicy i moczu • Badanie łańcuchów lekkich w surowicy • Badanie szpiku kostnego (dodatkowo FISH) • Badania obrazowe układu kostnego
Ocena zajęcia narządowego	<p>Serce</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stężenie NT-proBNP (lub BNP) • Stężenie troponiny T lub I • Badanie echokardiograficzne serca • Badanie elektrokardiograficzne (dodatkowo badanie metodą Holtera) • Badanie rezonansu magnetycznego (jeśli jest wskazany) <p>Nerki</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dobowa zbiórka moczu na białko • Stężenie kreatyniny w surowicy, klirensu kreatyniny • Wątroba • Badania oceniające funkcję wątroby • Badanie ultrasonograficzne wątroby • Nerwy • Badanie przewodnictwa nerwowego • Badanie całego ciała oceniające obecność złogów amyloidu • ¹²⁵I scyntygrafia SAP (jeśli jest wskazana)

Tabela XXVIII – Kryteria rozpoznania pierwotnej układowej amyloidozy łańcuchów lekkich i zespołu POEMS
Table XXVIII – Criteria for diagnosis of primary systemic light chain amyloidosis and POEMS syndrome

Choroba	Definicja choroby
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, że amyloid wywodzi się z łańcuchów lekkich immunoglobuliny w badaniu spektrometrii masowej lub mikroskopii elektronowej 4. Potwierdzenie dyskrazji plazmocytów (białko monoklonalne w surowicy lub moczu, nieprawidłowy stosunek łańcuchów lekkich, obecność klonalnych plazmocytów w szpiku kostnym) <p>Około 2–3% chorych na układową amyloidozę łańcuchów lekkich nie spełnia wymaganych kryteriów rozpoznania</p>
Zespół POEMS	<p>Wszystkie cztery kryteria muszą być spełnione</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Obecność białka monoklonalnego (surowica i/lub moczu), najczęściej łańcuch lekki typu λ 2. Polineuropatia 3. Obecność co najmniej jednego dużego kryterium: <ul style="list-style-type: none"> • zmiany osteosklerotyczne w układzie kostnym, • choroba Castlemana • wysokie stężenie VEGF 4. Obecność co najmniej jednego małego kryterium: <ul style="list-style-type: none"> • powiększenie narządów wewnętrznych (wątroba, śledziona, węzły chłonne) • płyn w opłucnej, wodobrzusze, obrzęki • zaburzenia wydzielania gruczołów dokrewnych (nadnercza, gruczoł tarczowy, przytarczyce, trzustka, gonady, z wykluczeniem cukrzycy lub niedoczynności tarczycy), <ul style="list-style-type: none"> • zmiany skórne (nadmierna pigmentacja, nadmierne owłosienie, sinica obwodowa, zaburzenie budowy paznokci) • obrzęk tarczy nerwu wzrokowego • nadpłytkowość, czerwienica <p>Inne objawy: utrata masy ciała, nadmierne pocenie się, nadciśnienie płucne, choroby płuc, skazy naczyniowe, biegunka, niedobór witaminy B12</p>



Ryc. 4 – Algorytm diagnostyczny u chorego z podejrzeniem pierwotnej, układowej amyloidozy łańcuchów lekkich. FLC (free light chain) – wolne łańcuchy lekkie; MGUS – gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu; SzP – szpiczak plazmocytowy; NT-proBNP – N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B

Fig. 4. Diagnostic algorithm for evaluating patient with suspected AL amyloidosis

- chorzy „pośredniego” ryzyka (60% chorych): chorzy w dobrym stopniu sprawności (1-2 wg WHO), stężenie NT-proBNP <8500 ng/l
- chorzy „dużego” ryzyka (20% chorych): stężenie NT-proBNP >8500 ng/l

Z uwagi na zróżnicowanie objawów klinicznych i zaawansowanie kliniczne w chwili rozpoznania, określenie

standardu leczenia AL jest trudne. Podobnie jak w innych chorobach należących do dyskracji plazmocytowych chorzy dzielą się na grupy w zależności od tego, czy są w stanie znieść leczenie chemioterapią wysokodawkowanym melfalanem (Mel) wspomaganym przeszczepieniem autologicznych komórek macierzystych (autologous stem cell transplantation; auto-SCT). Kwalifikację do leczenia

Tabela XXIX – Stopnie zaawansowania klinicznego AL – Mayo Prognostic System
Table XXIX – Clinical stages of AL – Mayo Prognostic System

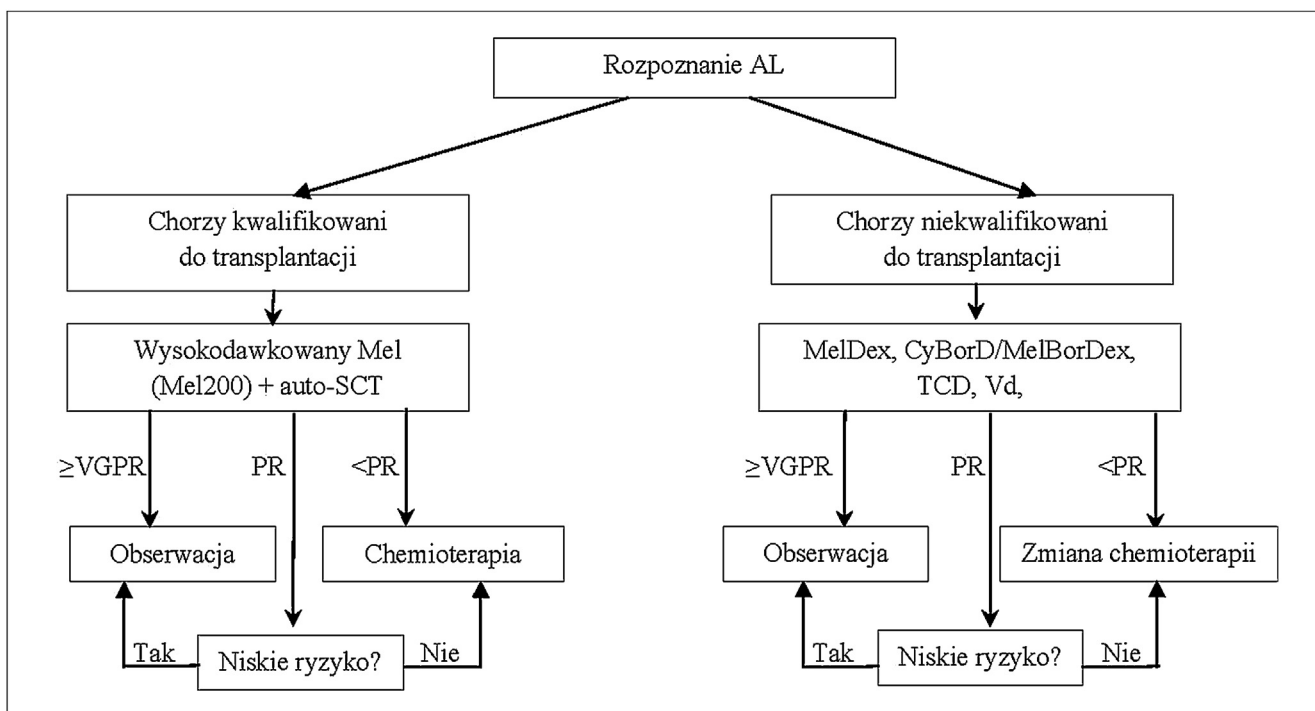
Czynniki prognostyczne	Stopień zaawansowania	Przeżycie całkowite (miesiące)
Troponina T $\geq 0,025$ ng/ml	I: 0 czynników	94,1
NT-proBNP ≥ 1800 pg/ml	II: 1 czynnik	40,3
Różnica FLC ≥ 18 mg/dl	III: 2 czynniki	14,0
dFLC	IV: 3 czynniki	5,8

NT-proBNP – N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B, dFLC – różnica między łańcuchami zaangażowanymi i niezaangażowanymi

Tabela XXX – Kryteria odpowiedzi na leczenie pierwotnej układowej amyloidozy łańcuchów lekkich
Table XXX – Criteria for response to treatment of primary systemic light chain amyloidosis

Kategorie odpowiedzi	Kryteria
CR	Normalizacja stężenia wolnych łańcuchów lekkich w surowicy i ich prawidłowy stosunek κ/λ . Nieobecność białka monoklonalnego w badaniu immunofiksacji surowicy i moczu
VGPR	Różnica w stężeniu łańcuchów lekkich (dFLC) < 40 mg/l
PR	$\geq 50\%$ zmniejszenie różnicy stężeń FLC
Brak odpowiedzi	Brak spełnienia kryteriów PR i PD

CR (complete response) – remisja całkowita; VGPR (very good partial response) – bardzo dobra odpowiedź częściowa; PR (partial response) – remisja częściowa; SD (stable disease) – stabilizacja choroby; PD (progression disease) – progresja choroby, FLC (free light chain) – wolne lekkie łańcuchy



Ryc. 5 – Kwalifikacja do leczenia pierwotnej, układowej amyloidozy łańcuchów lekkich

Auto-SCT – przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych; AL – pierwotna układowa amyloidoza łańcuchów lekkich; CyBorD – cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon; Mel – melfalan; Mel200 – melfalan 200 mg/m²; MelBorDex – melfalan, bortezomib, deksametazon; MelDex – melfalan, deksametazon; TCD – talidomid, cyklofosfamid, deksametazon; Vd – bortezomib, deksametazon; VGPR (Very Good Partial Response) – bardzo dobra odpowiedź częściowa; PR (Partial Response) – remisja częściowa

Fig. 5 – Eligibility for treatment of primary systemic light chain amyloidosis

w zależności od czynników ryzyka przedstawiono na rycinie 5.

Melfalan stosowany w skojarzeniu z Dex nadal jest uważany za rekomendowaną terapię stosowaną w leczeniu chorych na AL niekwalifikujących się do auto-SCT, szczegól-

nie chorych „pośredniego” i „dużego” ryzyka. Wyniki leczenia w oparciu o Mel i standardowe cytostatyki zestawiono w tabeli XXXI.

Leczenie wysokodawkowanym Mel wspomaganym auto-SCT jest możliwe do zastosowania u chorych „małego”

Tabela XXXI – Skuteczność leczenia pierwotnej układowej amyloidozy łańcuchów lekkich
Table XXXI – Effectiveness of therapy in primary systemic light chain amyloidosis

Standardowa chemioterapia			
Protokół leczenia	Remisje hematologiczna (%)	Odpowiedź narządowa (%)	Całkowite przeżycie (mediana, miesiące)
MelDex	52-67	39-48	57-60
TCD	74	33	3,4
MTD	36	18	1 rok: 20%
LDex	43	26	2 lata: 50%
CLD	60	24	3,1
MLD	58	50	2 lata: 81%
PDex	48	10	2,3
CyBorD	81		2 lata: 98%
MelBorDex	94	-	NR
Iksazomib	42		-
Bendamustyna/Prednizon	47		3 lata: 65%
Chemioterapia wysokodawkowana wspomagana auto-SCT			
MEL200/MEL140	CR:43%/CR: 24%		101/46
MEL100-200	76		PR: 107
MEL	71	26	55,2
MEL	37	-	63,6
MEL	32	26	46,8
MEL	90 (CR: 35)		57 (5-letni OS)
MEL + konsolidacja: TalDex MEL + konsolidacja: BortDex	CR: 21 CR: 27		84% (2-letni OS) 82% (2-letni OS)

Auto-SCT (autologous stem cell transplantation) – przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych; BortDex – bortezomib, deksametazon; CLD – cyklofosfamid, lenalidomid, deksametazon; CyBorD – cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon; Dex – deksametazon; LDex – lenalidomid, deksametazon; MEL – melfalan wysokodawkowany MelBorDex – melfalan, bortezomib, deksametazon; MelDex – melfalan, deksametazon; MLD – melfalan, lenalidomid, deksametazon; MP – melfalan, prednizon; MTD – melfalan, talidomid, deksametazon; PDex – pomalidomid, deksametazon; TCD – talidomid, cyklofosfamid, deksametazon; VAD – winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon; VMBCP – winkrystyna, melfalan, karmustyna, cyklofosfamid, prednizon;

Tabela XXXII – Kryteria kwalifikujące do auto-SCT
Table XXXII – Transplant eligibility criteria

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

ryzyka i do rozważenia u chorych „pośredniego” ryzyka. Kryteria kwalifikujące do auto-SCT zestawiono w tabeli XXXII.

Wyniki badań klinicznych oceniających skuteczność chemioterapii wysokodawkowanej wspomaganej auto-SCT zestawiono w tabeli XXXI. W dalszym ciągu nie ma konsensu co do leczenia indukującego remisję poprzedzającego auto-SCT.

Nowe leki stosowane w terapii chorych na AL

Pierwszym lekiem immunomodulującym (Immunomodulatory drug; IMiD) stosowanym w terapii AL był talidomid (Tal). Stosowany w monoterapii ma ograniczoną skuteczność, ale stosowany w skojarzeniu z deksametazonem (TalDex)

zwiększa odsetek remisji hematologicznych (hematological response; HR). W badaniu wykonanym przez Palladiniego i wsp. HR uzyskało 48% (całkowita remisja – CR: 19%) chorych, a odpowiedź narządową 26% chorych [7]. Skojarzenie TalDex z cyklofosfamidem (TDC) stosowane w terapii odpornej/nawrotowej AL prowadzi do uzyskania HR u 74% (w tym CR: 21%) [8]. Skuteczność leczenia wg protokołu TDC jest porównywalna z MelDex [9].

Remisję hematologiczną po leczeniu Len stosowanym w monoterapii uzyskuje 41-47% chorych na AL. W badaniu klinicznym fazy I i II maksymalną dobrze tolerowaną dawką Len stosowanego w skojarzeniu z skojarzeniem z MelDex w 1. linii leczenia chorych na AL była dawka 15 mg/dobę. Odsetek HR wyniósł 58%, a 2-letni EFS i OS odpowiednio 54% i 81%. Natomiast w badaniu klinicznym II fazy, w którym Len stosowano w skojarzeniu z MelDex, ORR wyniósł 50%, w tym CR: 7%. Z kolei stosowanie pomalidomidu w terapii kolejnej linii leczenia AL prowadzi do uzyskania HR u 48% chorych [10].

W ostatnich latach opublikowano wyniki dwóch badań klinicznych, w których stosowano bortezomib (Bort) w skojarzeniu z cyklofosfamidem i Dex (CyBorD) [11, 12]. Biorąc pod uwagę skuteczność tego protokołu leczenia i brak niekorzystnego wpływu na krwiotwórcze komórki macierzyste może być stosowany w terapii indukującej remisję przed auto-SCT.

Zarówno Bort, jak i Tal, stosowane w leczeniu konsolidującym po auto-SCT zwiększają odsetek CR do 50%, z medianą OS wynoszącą niespełna 8 lat [13, 14]. Wyniki randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność

leczenia w oparciu o nowe leki (IMiD, inhibitor proteazomu) zestawiono w tabeli XXXI.

Przeszczepianie narządów

Przeszczepienie nieodwracalnie uszkodzonego narządu w przebiegu AL może być rozważane po uzyskaniu co najmniej hematologicznej bardzo dobrej remisji częściowej (Very Good Partial Response; VGPR).

Przeszczepienie serca z powodu jego niewydolności w przebiegu AL wydłuża OS, ale jest możliwe do wykonania jedynie u młodych chorych. Roczne i 5-letnie OS chorych po przeszczepieniu serca z powodu jego niewydolności w następstwie AL, u których nie stosowano chemioterapii, wyniosło odpowiednio 50% i 20%, a chorych, u których zastosowano chemioterapię, odpowiednio: 71% i 36%. Przeszczepienie nerki u chorych na AL jest leczeniem wydłużającym OS i poprawiającym jego jakość. Pięcioletnie OS chorych, u których zastosowano przeszczepienie nerki po uzyskaniu HR po chemioterapii lub po auto-SCT, stwierdzono u 67% chorych. Wyniki leczenia przeszczepieniem wątroby w zaawansowanej AL są złe. Roczny i 5-letni OS wynosi odpowiednio 33% i 22%.

Optymalny sposób leczenia AL pozostaje nieznanym, a obecnie uzyskiwane wyniki leczenia AL wymagają dalszych badań klinicznych szczególnie w oparciu o IMiD.

Zespół POEMS

W 1956 r. Crow po raz pierwszy opisał zespół objawów, który od 1980 r. jest określany akronimem opartym na skojarzeniu występujących objawów tj. polineuropatii, powiększenia narządów wewnętrznych (organomegalia), zaburzeń endokrynych, obecności białka monoklonalnego i zmian skórnych.

Patogeneza zespołu POEMS

Patogeneza tej choroby jest nie do końca poznana. Punktem wyjściowym jest mutacja komórki plazmatycznej wytwarzającej FLC (najczęściej λ) powodująca jej klonalny rozrost. Zasadnicze znaczenie w rozwoju obrazu klinicznego zespołu POEMS mają duże stężenia cytokin proangiogennych i prozapalnych, przede wszystkim IL-1 β , TNF- α , IL-6 i stężenie czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (Vascular Endothelial Growth Factor; VEGF) [15].

Za cytokinę mającą największy wpływ na rozwój zespołu POEMS uważany jest VEGF, który, reagując z komórkami śródbłonka naczyń, powoduje szybki, odwracalny wzrost przesączania naczyniowego, co ma zasadnicze znaczenie w angio- i osteogenezie. Stężenie VEGF koreluje z zaawansowaniem choroby, natomiast nie zależy od stężenia białka M.

Epidemiologia zespołu POEMS

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

Tabela XXXIII – Objawy kliniczne i nieprawidłowości badań biochemicznych najczęściej stwierdzane w grupie chorych na POEMS na podstawie badań retrospektywnych
Table XXXIII – Clinical symptoms and biochemical abnormalities most frequently in patients with POEMS based on retrospective studies

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

mniejsza. Szczyt zachorowań na zespół POEMS przypada na 5. i 6. dekadę życia. Zespół POEMS jest chorobą przewlekłą i niektórzy chorzy przeżywają dłużej niż 10 lat [16].

Kryteria rozpoznania zespołu POEMS

Rozpoznanie ustala się na podstawie stwierdzanych objawów klinicznych i wyników badań laboratoryjnych. Kryteria rozpoznania zespołu POEMS zestawiono w tabeli XXVIII.

Objawy kliniczne i laboratoryjne zespołu POEMS

Charakterystyczne objawy zespołu POEMS muszą występować w związku czasowym. Dominującym objawem klinicznym jest polineuropatia obwodowa stwierdzana u 100% chorych. Najważniejszym objawem różnicującym POEMS z innymi dyskrazjami plazmocytołowymi jest stwierdzenie pojedynczej lub licznych zmian osteosklerotycznych. W przypadku niewystępowania zmian kostnych wątpliwe jest, żeby zespół POEMS był ostatecznym rozpoznaniem. U chorych na zespół POEMS mogą występować zmiany skórne, do których należą, przede wszystkim, nadmierne owłosienie i nadmierna pigmentacja skóry. U połowy chorych stwierdzane jest powiększenie wątroby, rzadziej śledziony czy węzłów chłonnych. U około 84% chorych obserwuje się zaburzenia wydzielania gruczołów dokrewnych. Najczęściej stwierdzany jest hipogonadyzm, niedoczynność gruczołu tarczowego, zaburzenia metabolizmu glukozy i niewydolność nadnerczy. U części chorych może wystąpić zakrzepica żylna i tętnicza. U mężczyzn może dojść do powiększenia sutków i zaniku jąder. Często stwierdza się zaburzenia w badaniu morfologii krwi obwodowej. Najczęściej jest to nadpłytkowość i nadkrwistość. Zarówno stężenie białka M w surowicy, jak i stężenie białka Bence-Jonesa w moczu jest niższe niż stwierdzane u chorych na SzP. Niewydolność nerek, wysokie stężenie wapnia w surowicy, złamania patologiczne kości są rzadko obserwowane. W badaniu szpiku kostnego odsetek plazmocytołów jest mniejszy od 5%. Charakterystyczne dla zespołu POEMS są wysokie stężenia IL-1 β , TNF- α , IL-6 i VEGF w surowicy.

Najczęściej stwierdzane objawy kliniczne i nieprawidłowe wyniki badań biochemicznych zestawiono w tabeli XXXIII.

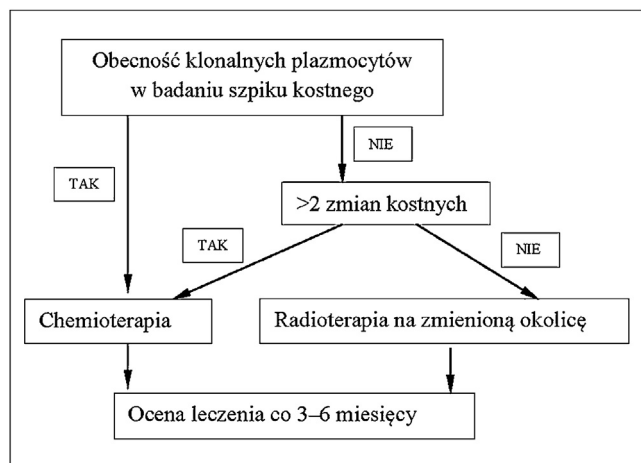
Czynniki ryzyka

Dotychczas nie określono biochemicznych ani cytogenetycznych czynników prognostycznych mających wpływ na OS. Mediana OS określana jest na ok. 14 lat, ale różni się w podgrupach chorych. Pacjenci, którzy są kandydatami do radioterapii, mają dłuższy OS w porównaniu z chorymi leczonymi innymi metodami. Małe stężenie VEGF jest czynnikiem prognostycznym określającym lepszą odpowiedź na leczenie, w tym wpływ na zmniejszenie zmian skórnych i objawów polineuropatii. Nadpłytkowość i duży naciek w szpiku kostnym związane są ze zwiększonym ryzykiem incydentów naczyniowo-mózgowych.

Sposoby leczenia chorych na zespół POEMS

Ze względu na rzadkie występowanie zespołu POEMS nie ma wyników randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność jednego sposobu leczenia.

Chorzy, u których występują pojedyncze zmiany kostne bez obecności nacieku klonalnych plazmocytów w szpiku kostnym, są kandydatami do radioterapii (podobnie jak w SzP odosobnionym). U chorych z licznymi zmianami kostnymi prowadzącymi do uszkodzenia struktur kostnych można rozważyć radioterapię jako jedną z opcji leczenia pierwszej linii. Po jej zakończeniu w zależności od stężenia białka M i stężenia VEGF należy podjąć decyzję o dalszym leczeniu systemowym. W terapii zespołu POEMS są stosowane te same leki, których skuteczność oceniono w części rozpoznanych chorobach jak SzP i AL. Najczęściej stosowane są kortykosteroidy i leki alkilujące stosowane pojedynczo lub w skojarzeniu, a także auto-SCT. Na rycinie 6 przedstawiono algorytm leczenia chorych na zespół POEMS. Natomiast w tabeli XXXIV podsumowano najczęściej stosowane metody i skuteczność leczenia chorych na zespół POEMS [15].



Ryc. 6 – Algorytm leczenia chorych na zespół POEMS
Fig. 6. The algorithm for patient with POEMS syndrome

Tabela XXXIV – Skuteczność najczęściej stosowanych sposobów leczenia chorych na zespół POEMS
Table XXXIV – The effectiveness of the most commonly used treatment for patients with POEMS syndrome

Leczenie	Odpowiedź na leczenie
Radioterapia	Istotna poprawa kliniczna u 50–70% chorych
Kortykosteroidy	Istotna poprawa kliniczna u 50% chorych
Cyklofosfamid, Dex	Istotna poprawa kliniczna u ≥50% chorych
MelDex	Odpowiedź hematologiczna: 81% Poprawa kliniczna zaburzeń neurologicznych: 100%
Auto-SCT	Istotna poprawa kliniczna u 100% chorych, którzy przeżyli okres okołoprzeszczepowy
Talidomid, Dex	Nie jest zalecane z powodu nasilenia polineuropatii
Lenalidomid, Dex Bortezomib Bewacyzumab	Wymagają dalszych badań klinicznych
Auto-SCT (auto-stem cells transplantation) – przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych uzyskanych z krwi obwodowej, Dex – deksametazon, MelDex – melafalan, deksametazon	

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Buxbaum J, Gallo G. Nonamyloidotic monoclonal immunoglobulin deposition disease. Light-chain, heavy-chain, and light- and heavy-chain deposition diseases. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999;13:1235–1248.
- [2] Cohen AD, Comenzo RL. Systemic Light-Chain Amyloidosis: Advances in Diagnosis, Prognosis, and Therapy. *Hematology* 2010;287–294.
- [3] Merlini G. CyBORd: stellar response rates in AL amyloidosis. *Blood*; 2012;119(19):4343–4345.
- [4] Kumar S, Dispenziera A, Katzmann JA, et al. Serum immunoglobulin free light chain measurement in AL amyloidosis: prognostic value and correlations with clinical features. *Blood* 2010;116:5126–5129.
- [5] Merlini G, Wechalekar AD, Palladini G. Systemic light chain amyloidosis: an update for treating physicians. *Blood* 2013;121:5124–5130.
- [6] Kumar S, Dispenziera A, Lacy MQ, et al. Revised Prognostic Staging System for Light Chain Amyloidosis Incorporating Cardiac Biomarkers and Serum Free Light Chain Measurements. *J Clin Oncol* 2012;30:989–995.
- [7] Palladini G, Perfetti V, Perlini S, Obici L, Lavatelli F, et al. The combination of thalidomide and intermediate-dose dexamethasone is an effective but toxic treatment for patients with primary amyloidosis (AL). *Blood* 2005;105:2949–2951.
- [8] Wechalekar AD, Goodman HJ, Lachmann HJ, Offer M, Hawkins PN, Gillmore JD. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood* 2007;109:457–464.
- [9] Gibbs SDJ, Gillmore JD, Sattianayagam PT, Lachmann HJ, Lane T, et al. CTD versus Mel-Dex as upfront treatment in AL amyloidosis: a matched case-control study. *Amyloid* 2010;17.
- [10] Dispenziera A, Buadi F, Laumann K, LaPlant B, Hayman SR, et al. Activity of pomalidomide in patients with immunoglobulin lightchain amyloidosis. *Blood* 2012;119:5397–5404.

- [11] Venner CP, Lane T, Foard D, Rannigan L, Gibbs SD, et al. Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. *Blood* 2012;119:4387-4390.
- [12] Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, Bello N, Spong J, et al. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBORd) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. *Blood* 2012;119:4391-4394.
- [13] Cohen AD, Zhou P, Chou J, et al. Risk-adapted autologous stem cell transplantation with adjuvant dexamethasone +/- thalidomide for systemic light-chain amyloidosis: results of a phase II trial. *Br J Haematol* 2007;139:224-233.
- [14] Landau H, Hassoun H, Rosezweig MA, et al. Bortezomib and dexamethasone consolidation following risk-adapted melphalan and stem cell transplantation for patients with newly diagnosed light-chain amyloidosis. *Leukemia* 2013;27:823-828.
- [15] Dispenzieri A. How I treat POEMS syndrome. *Blood* 2012;119: 5650-5638.
- [16] Dispenzieri A. POEMS syndrome. *Blood Reviews* 2007;21:285-299.

XIX MAKROGLOBULINEMIA WALDENSTRÖMA

Definicja

Makroglobulinemię Waldenströma (WM; Waldenström macroglobulinemia), według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO; World Health Organization) z 2008 roku, definiuje się jako współwystępowanie chłoniaka limfoplazmocytozowego (LPL; lymphoplasmacytic lymphoma) zajmującego szpik kostny (BM; bone marrow) z gammapatią monoklonalną klasy IgM niezależnie od stężenia białka monoklonalnego [1].

Chłoniak limfoplazmocytozowy jest nowotworem złożonym z małych limfocytów B, plazmocytoidalnych limfocytów i komórek plazmatycznych. Zwykle zajmuje on BM, a czasami węzły chłonne oraz śledzionę i jednocześnie nie spełnia kryteriów rozpoznania innego nowotworu z małych limfocytów B, mogącego również charakteryzować się plazmocytozowym zróżnicowaniem komórkowym. Większość przypadków LPL przebiega z produkcją białka monoklonalnego klasy IgM (spełnione kryteria WM), a jedynie u mniej niż 5% chorych na LPL stwierdza się białko monoklonalne klasy IgA, IgG lub typ niewydzielający LPL [1].

Epidemiologia

Makroglobulinemia Waldenströma jest rzadkim nowotworem z dojrzałych limfocytów B, którego roczna zapadalność w Stamach Zjednoczonych szacowana jest na 3 przypadki na 1 mln osób, przy czym wskaźnik ten jest znacznie wyższy u mężczyzn niż u kobiet i wynosi odpowiednio 3,4 oraz 1,7 przypadków na 1 mln osób. Zapadalność na WM wzrasta wraz z wiekiem, u osób poniżej 45. roku życia szacowana jest na 0,1 przypadków/1 mln, a już powyżej 75. roku życia wzrasta do 36,3 przypadków na 1 mln na rok. W populacji europejskiej zapadalność na WM u mężczyzn szacuje się na 7,3 przypadku na 1 mln, a u kobiet — na 4,2 przypadku na 1 mln [2, 3].

Etiopatogeneza

Nowotwór ten wywodzi się z klonalnej komórki B, która przeszła proces somatycznych hipermutacji w ośrodkach rozmnażania grudek chłonnych i prawdopodobnie miała kontakt z antygenem, ale której rozwój został zatrzymany przed ostatecznym różnicowaniem w kierunku komórki plazmatycznej. Analiza mutacji somatycznych w genach kodujących regiony zmienne łańcucha ciężkiego i lekkiego Ig wskazuje, że WM wywodzi się z komórki B pamięci immunologicznej, wykazującej ekspresję IgM+ i/lub IgM+ IgD+, która w procesie różnicowania nie jest zdolna do wejścia w tzw. etap zmiany klasy syntezowanych przeciwciał [4]. U około 40-50% chorych na WM wykazano obecność del 6q21-25. W regionie tym zidentyfikowano m.in. gen *BLIMP-1* (*B lymphocyte-induced maturation protein 1*; *PRDM1*) oraz *TNFAIP3* (*tumor necrosis factor α -induced protein 3*; *A20*). Gen *PRDM1* koduje czynnik transkrypcyjny hamujący aktywność genów zaangażowanych w proliferację komórkową i różnicowanie limfocytów B w kierunku komórek plazmatycznych. Z kolei *TNFAIP3* jest genem supresorowym, którego inaktywacja prowadzi do konstytutywnej aktywacji jądrowego czynnika transkrypcyjnego κ B (*nuclear factor kappa B*; *NF κ B*) odgrywającego kluczową rolę w patogenezie WM [2, 4]. W ostatnich latach zidentyfikowano mutację pojedynczego nukleotydu w genie *MYD88* (*myeloid differentiation primary response*) zlokalizowanym na chromosomie 3p22.2. Mutacja *MYD88 L265P* występuje u ponad 90% chorych na WM i może sprzyjać rozwojowi chłoniaka poprzez stymulację wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych, w które zaangażowana jest kinaza Brutona (*BTK*; *Bruton kinase inhibitor*) i konstytutywną aktywację *NF κ B*. Mutacji *MYD88 L265P* nie obserwowano u chorych na szpiczaka plazmocytozowego (*plasma cell myeloma*; *PCM*), stwierdzano ją natomiast u ok. 7% chorych na chłoniaka strefy brzeżnej (*marginal zone lymphoma*; *MZL*) [5].

Rozpoznanie

Do rozpoznania WM niezbędne jest stwierdzenie obecności białka monoklonalnego klasy IgM w elektroforezie surowicy krwi lub immunofiksacji, niezależnie od jego stężenia oraz nacieku LPL w BM. Naciek może mieć charakter rozlany, śródmiąższowy lub guzkowy, zwykle międzybełeczkowy. Charakterystyczny jest również zwiększony odsetek komórek tucznych zlokalizowanych zwykle wokół nacieków z limfocytów. Badanie szpiku kostnego musi być poparte badaniem immunofenotypowym metodą cytometrii przepływowej i/lub immunohistochemiczną. Charakterystyczny fenotyp komórek limfoidalnych przedstawia się następująco: sIgM+, CD19+, CD20+, CD22+, CD79+. Komórki limfoidalne w typowych przypadkach nie wykazują ekspresji CD10 i CD5, ale u ok. 40% chorych na WM limfocyty mogą mieć niewielką ekspresję antygenu CD5, jednak nie tak silną jak komórki przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL; *chronic lymphocytic leukemia*) czy chłoniaka z komórek płaszczka (MCL; *mantle cell lymphoma*). Komórki plazmatyczne w nacieku chłoniakowym wykazują taką samą ekspresję łańcucha lekkiego Ig jak limfocyty, ale w przeciwieństwie do nich mają na powierzchni antygeny CD138+ i CD38+. Komórki WM wykazują również ekspresję CD25+, CD27+, FMC7+, bcl2+, ale nie mają antygenów CD103-, CD23-, Bcl6-

Jednak u ok. 10–20% chorych stwierdza się antygen CD23+ i należy wówczas wykluczyć CLL [1, 6]. Pomocne przy rozpoznaniu WM, a szczególnie przy różnicowaniu z innymi chłoniakami, jest badanie cytogenetyczne wykonywane techniką fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (*fluorescence in situ hybridization*; FISH). U 40–50% chorych na WM stwierdza się bowiem del 6q21–25 (*BLIMP-1*), którą bardzo rzadko obserwuje się w innych nowotworach układu chłonnego [2].

U chorych na WM nie wykazano korelacji pomiędzy stężeniem białka IgM a stopniem nacieczenia szpiku przez komórki chłoniaka. Przy oznaczaniu stężenia IgM należy pamiętać, że na jego wielkość może mieć wpływ obecność w surowicy chorego zimnych aglutynin czy krioglobulin, dlatego też badania w tym kierunku powinno się wykonywać już przy rozpoznaniu. Białko Bence-Jonesa jest obecne w moczu chorych na WM, ale jego dobowe wydalanie zwykle nie przekracza 1g, dlatego też nie zaleca się rutynowo elektroforezy moczu u większości pacjentów z WM [7]. Oznaczanie stężenia łańcuchów lekkich w surowicy, które jest szeroko rozpowszechnione u chorych na PCM, nie jest rekomendowane w rutynowej diagnostyce WM. Leleu i wsp. [8] wykazali wpływ stężenia łańcuchów lekkich w surowicy chorych na WM na czas wystąpienia progresji choroby i czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, ale ich prognostyczna rola wymaga dalszych badań.

Objawy kliniczne

Objawy kliniczne WM można podzielić na te, które wynikają z nacieczenia szpiku kostnego przez komórki chłoniaka, oraz objawy związane z obecnością białka monoklonalnego klasy IgM (Tab. XXXV). U chorych na WM bardzo często stwierdza się cytopenie we krwi obwodowej, w szczególności niedokrwistość. Około 15–20% chorych może mieć powiększoną śledzionę i/lub wątrobę oraz limfadenopatię. Obecność białka monoklonalnego IgM może prowadzić do objawów zespołu nadlepkości (*hyperviscosity syndrome*; HVS). Pacjenci ze stężeniem IgM > 50 g/l są w grupie wysokiego ryzyka rozwinięcia się tego zespołu i powinni być dokładnie monitorowani, w szczególności pod względem występowania krwawień z jamy nosowo-gradłowej, zaburzeń widzenia, bólów i zawrotów głowy, ataksji, encefalopatii i zaburzeń świadomości. U takich chorych należy ponadto wykonać

badanie dna oka (poszerzenie żył siatkówki, krwawienia, wysięki) oraz oznaczyć lepkość surowicy (*serum viscosity*; SV). Chociaż nie wykazano bezpośredniej i prostej korelacji pomiędzy SV a objawami klinicznymi, to zaobserwowano, że u chorych z SV poniżej 4 mPa · s (norma ≤ 1,5 mPa · s) zwykle nie występują objawy HVS [2, 6, 7].

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

W bardzo rzadkich przypadkach WM obserwuje się nacieki komórek chłoniakowych w płucach (rozlane lub guzkowe nacieki, płyn w jamie opłucnowej, kaszel, duszność, bóle w klatce piersiowej), jelitach (zespół złego wchłaniania, biegunki, krwawienia) czy w ośrodkowym układzie nerwowym pod postacią zespołu Bing-Neel. Zespół ten charakteryzuje się bólami i zawrotami głowy, splątaniem, ataksją i podwójnym widzeniem, aż do wystąpienia śpiączki włącznie. Jest on zwykle spowodowany długo trwającym zespołem nadlepkości, w przebiegu którego dochodzi do wzrostu przepuszczalności ściany naczyń, co ułatwia powstawanie okołonaczyniowych nacieków z komórek limfoplazmocytowych [2, 5, 6].

Klasyfikacja makroglobulinemii Waldenströma i chorób związanych z obecnością monoklonalnego białka IgM

Biorąc pod uwagę obecność określonych objawów klinicznych lub też ich brak, chorych na WM można podzielić na objawowych, bezobjawowych (asymptomatycznych), pacjentów z tak zwanymi chorobami związanymi z obecnością białka IgM (*IgM-related disorders*) oraz na tych z IgM MGUS (Tab. XXXVI). Gammopatie IgM o nieustalonym znaczeniu rozpoznaje się u bezobjawowych chorych, u których stwierdza się białko IgM poniżej 3 g/dl i nacieki LPL oceniony w trepanobiopsji szpiku poniżej 10%, prawidłowe stężenie hemoglobiny i liczbę płytek krwi. Bezobjawową WM definiuje się jako obecność co najmniej 10% nacieku LPL stwierdzanego w trepanobiopsji szpiku i/lub obecność białka monoklonalnego IgM w stężeniu co najmniej 3 g/dl, ale bez współistnienia objawów klinicznych i cech uszkodzenia narządów charakterystycznych dla WM. Niektórzy chory mogą mieć objawy kliniczne wynikające z obecności nieprawidłowego białka IgM i jego biologicznych właściwości, a nie stwierdza się u nich innych objawów związanych z nacieczeniem narządów przez komórki chłoniakowe. U takich osób rozpoznaje się tak zwane choroby związane z obecnością monoklonalnego białka IgM, które najczęściej objawiają się jako obwodowe neuropatie, krioglobulinemia, choroba zimnych aglutynin (*cold haemagglutinin disease*; CHAD) lub pierwotna amyloidoza. Białko IgM występuje u tych chorych zwykle w niskim stężeniu i jest produkowane przez mały klon limfocytów B, niekiedy niewykrywalny w badaniu morfologicznym szpiku [6, 9–11].

Międzynarodowy Indeks Prognostyczny dla makroglobulinemii Waldenströma

Uznany wskaźnikiem prognostycznym dla WM jest Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (*International Prognostic*

Tabela XXXV – Objawy kliniczne makroglobulinemii Waldenströma
Table XXXV – Clinical symptoms of Waldenström macroglobulinemia

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

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

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

* – klon limfocytów B wykrywany metodami cytometrii przepływowej lub PCR, przy braku morfologicznych cech nacieczenia szpiku przez komórki chłoniaka
 MGUS IgM (monoclonal gammopathy of undetermined significance) – gammapatia IgM o niestalonym znaczeniu.

Staging System for Waldenström's Makroglobulinemia; IPSSWM), który obejmuje 5 niekorzystnych czynników ryzyka, takich jak wiek powyżej 65 l., stężenie hemoglobiny mniejsze lub równe 11,5 g/dl, liczba płytek mniejsza lub równa 100 G/l, stężenie β_2 -mikroglobuliny w surowicy powyżej 3 mg/l oraz stężenie białka monoklonalnego IgM powyżej 7 g/dl. W zależności od liczby ww. czynników wyodrębniono grupy chorych niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka oraz oszacowano prawdopodobieństwo 5-letniego całkowitego przeżycia (OS; overall survival) (Tab. XXXVII). Wskaźnika IPSSWM nie powinno się używać do podejmowania decyzji o rozpoczęciu leczenia systemowego [12].

Wskazania do rozpoczęcia leczenia

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

Chorzy z bezobjawową WM powinni być obserwowani co 3 miesiące przez 1. rok od rozpoznania celem ustalenia ewentualnego tempa progresji, a następnie, jeśli choroba jest stabilna, odstępy pomiędzy wizytami kontrolnymi mogą być dłuższe [10, 11].

Tabela XXXVII – Stratyfikacja chorych wg International Prognostic Staging System for Waldenström's Macroglobulinemia**Table XXXVII – 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%

Leczenie pierwszej linii

Wybór pierwszej linii leczenia zależy od tego, czy chory jest kandydatem do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (autologous hematopoietic stem cell transplantation; auto-HSCT), czy w obrazie klinicznym dominują objawy cytopenii, czy też objawy związane z obecnością białka IgM. U chorych, u których planowane jest w przyszłości auto-HSCT, nie zaleca się stosowania analogów zasad purynowych czy chlorambucylu à la longue ze względu na potencjalne trudności w kolekcjonowaniu komórek macierzystych. Z kolei u chorych niebędących kandydatami do auto-HSCT wybór terapii zależy nie tylko od obecności cytopenii czy wielkości stężenia IgM, ale także od występowania chorób towarzyszących [9–11]. Rekomendacje dla poszczególnych grup chorych przedstawiono w tabeli XXXIX.

Tabela XXXVIII – Wskazania do rozpoczęcia leczenia u chorych na makroglobulinemii Waldenströma
Table XXXVIII – Indications to start treatment of Waldenström's Macroglobulinemia patients

Wskazania kliniczne:

- objawy ogólne związane z chorobą, w tym gorączka powyżej 38°C trwająca bez uchwytnej przyczyny dłużej niż 2 tygodnie i/lub poty nocne i/lub chudnięcie, tj. utrata co najmniej 10% wagi ciała w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy i/lub osłabienie (fatigue);
- objawy zespołu nadlepkkości;
- objawowe lub znaczne powiększenie węzłów chłonnych (najdłuższy wymiar ≥ 5 cm);
- objawowa hepatomegalia i/lub splenomegalia;
- objawowa organomegalia i/lub objawowe nacieczenie narządu lub tkanki;
- obwodowa neuropatia spowodowana WM

Wskazania laboratoryjne:

- objawowa krioglobulinemia;
- choroba zimnych aglutynin;
- immunologiczna niedokrwistość hemolityczna i/lub immunologiczna małopłytkowość;
- nefropatia związana z WM;
- amyloidoza związana z WM;
- Hb ≤ 10 g/dl;
- PLT < 100 G/l.

Hb – stężenie hemoglobiny
 PLT – płytki krwi

Tabela XXXIX – Rekomendacje dotyczące leczenia pierwszej linii u objawowych chorych na makroglobulinemię Waldenströma na podstawie 7 International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia
Table XXXIX – Recommendations for first-line treatment in symptomatic Waldenström macroglobulinemia acc. to 7 International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia

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

auto-HSCT – autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; RCD – rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon; RB – rytuksymab, bendamustyna; R-Bor – rytuksymab, bortezomib; R-CHOP – rytuksymab, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; R-BorD – rytuksymab, bortezomib, deksametazon; FR – fludarabina, rytuksymab; FCR – fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab; Fludara p.o. – fludarabina doustna; R- rytuksymab; Chl – chlorambucyl;
^{*} – bendamustyna nie jest refundowana przez NFZ u chorych na WM w pierwszej linii leczenia

Według IWWM-7 [11], podobnie jak w rekomendacjach IWWM-4 [9], w pierwszej linii leczenia powinien być stosowany schemat RCD (rytuksymab, deksametazon, cyklofosfamid). Nie zaleca się już schematu R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) jako leczenia pierwszego wyboru. Zamiast R-CHOP, rekomenduje się schemat RB (rytuksymab, bendamustyna) w szczególności u chorych z dużą masą guza [11]. Powyższe rekomendacje dotyczące przewagi immunochemioterapii RB nad R-CHOP opierają się na wynikach prospektywnego, wieloosrodkowego, randomizowanego badania (StiL) opublikowanego w 2013 roku [13], w którym porównano oba schematy u chorych na chłoniaki powolne i MCL. Do badania włączono łącznie 549 chorych, w tym 41 chorych na LPL/WM (22 w grupie z RB i 19 z R-CHOP). Przy medianie obserwacji wynoszącej 45 miesięcy dla chorych na LPL/WM mediana przeżycia wolnego od progresji (*progression free survival*; PFS) w grupie RB wynosiła 69,5 miesiąca, a w grupie R-CHOP 28,1 miesiąca ($p = 0,0033$). Dla całej grupy 549 chorych nie było statystycznych różnic w zakresie OS pomiędzy dwoma schematami leczenia, a mediana OS w żadnej z grup nie została jeszcze osiągnięta [13]. Należy jednak podkreślić, że bendamustyna nie ma jeszcze rejestracji w pierwszej linii leczenia u chorych na chłoniaki nie Hodgkina o powolnym przebiegu klinicznym i nie jest w takim wskazaniu refundowana przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Oprócz RB IWWM-7 zaleca również stosowanie w pierwszej linii schematu opartego na bortezomibie i rytuksymabie (R-Bor), szczególnie u chorych wysokiego ryzyka, np. z HVS lub u chorych młodych, u których wskazane jest ograniczenie stosowania leków alkilujących [11]. W większości ośrodków hematologicznych w Polsce i na świecie rekomendowanym i powszechnie stosowanym leczeniem pierwszej linii jest immunochemioterapia według schematu RCD (rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon) [14]. Zaleca się ją w szczególności u pacjentów z cytopeniami towarzyszącymi WM, chociaż brak jest randomizowanych badań porównujących RCD z innymi schematami immunochemioterapii. Leczenie podtrzymujące rytuksymabem nie jest obecnie rekomendowane ani po zakończeniu leczenia pierwszej linii, ani kolejnej.

Chemioterapia oparta na fludarabinie nie jest rekomendowana w leczeniu pierwszej linii u chorych kwalifikujących się do auto-HSCT, stanowi natomiast opcję leczenia u chorych w dobrym stanie ogólnym z nawrotem czy opornością choroby. U chorych starszych będących kandydatami do monoterapii lekami doustnymi IWWM-7 podkreśla przewagę fludarabiny nad leukeranem [11].

Leczenie kolejnej linii

W przypadku chorych z nawrotem lub opornością IWWM-7 rekomenduje kwalifikację do badań klinicznych z nowymi lekami. Poza badaniami klinicznymi wybór leczenia kolejnej linii zależy od rodzaju terapii zastosowanej w pierwszej linii, odpowiedzi na leczenie oraz czasu jej trwania, stanu ogólnego chorego i chorób towarzyszących, planowanej procedury auto-HSCT. Powtórzenie terapii jest uzasadnione, jeśli wcześniejsza odpowiedź trwała co najmniej 12 miesięcy, natomiast jeżeli była krótsza, zaleca się zastosowanie chemioterapii zawierającej inne grupy leków. Należy unikać stosowania leków uszkadzających hematopoetyczne komórki macierzyste (*hematopoietic stem cells*; HSC), szczególnie u chorych, u których nie przeprowadzono wcześniejszej mobilizacji HSC. Wskazania do rozpoczęcia leczenia w nawrocie choroby są takie same jak te stosowane przy włączaniu leczenia pierwszej linii. Schematy, które zaleca się w kolejnych liniach leczenia, są takie, jak dla pierwszej linii leczenia, a więc RCD, RB, R-BorD, FCR. Ponadto u chorych opornych na rytuksymab można rozważyć stosowanie ofatumumabu [11].

Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych jest opcją terapeutyczną u chorych z chemiowrażliwym nawrotem. Uważa się, że chorzy, którzy otrzymali więcej niż 3 linie leczenia, lub pacjenci z chemiopoorną WM przed procedurą transplantacji nie odnoszą korzyści z auto-HSCT. Obecnie brakuje prospektywnych badań, które dokładnie definiowałyby grupę chorych mogących odnieść największe korzyści z zastosowania wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganą auto-HSCT oraz miejsce takiej terapii w leczeniu chorych na WM, ale większość autorów rekomenduje wykonanie auto-HSCT

w pierwszym nawrocie choroby [9, 10, 15]. Należy jednak podkreślić, że według rekomendacji IWWM-7 auto-HSCT można także rozważyć jako konsolidację leczenia pierwszej linii u młodych chorych z wysokim ryzykiem według IPSSWM i podwyższoną aktywnością LDH [11].

Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*; allo-HSCT) jest procedurą obciążoną wysokim ryzykiem śmiertelności okołoprzeszczepowej i powinno być rozważane jedynie w kontekście badań klinicznych. Procedura ze zredukowanym kondycjonowaniem (*reduced-intensity conditioning allo-HSCT*; RIC-allo-HSCT), podobnie jak auto-HSCT, może być brana pod uwagę u młodych chorych z agresywnym przebiegiem choroby (krótkie PFS, transformacja w chłoniaka rozlanego z dużych komórek B), w kolejnym nawrocie lub z pierwotną opornością choroby [2, 9–11, 15].

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Swerdlow S, Campo E, Harris N, et al. eds, WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2008.
- [2] Ghobrial IM. Are you sure this is Waldenstrom macroglobulinemia? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:586–594.
- [3] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71–96.
- [4] Stone MJ, Pascual V. Pathophysiology of Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica* 2010;95:359–364.
- [5] Treon SP, Xu L, Yang G, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2012;367:826–833.
- [6] Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003;30:110–115.
- [7] Dimopoulos MA, Kyle RA, Anagnostopoulos A, Treon SP. Diagnosis and management of Waldenstrom's macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2005;23:1564–1577.
- [8] Leleu X, Xie W, Bagshaw M, et al. The role of serum immunoglobulin free light chain in response and progression in waldenstrom macroglobulinemia. *Clin Cancer Res* 2011;17:3013–3018.
- [9] Dimopoulos MA, Gertz MA, Kastritis E, et al. Update on treatment recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2009;27:120–126.
- [10] Treon SP, Merlini G, Morra E, Patterson CJ, Stone MJ. Report from the Sixth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11:68–73.
- [11] Dimopoulos MA, Kastritis E, Owen RG, et al. Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. *Blood* 2014;28(124):1404–1411.
- [12] Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2009;113:4163–4170.
- [13] Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Study group indolent Lymphomas (StiL). Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle- cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;381:1203–1210.
- [14] Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsolis MC, et al. Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2007;25:3344–3349.
- [15] Treon SP. How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009;114:2375–2385.