

Wyzwania wczesnej diagnostyki szpiczaka plazmocytozy – algorytm diagnostyczny

Challenges in early diagnosis of multiple myeloma – diagnostic algorithm

Streszczenie

Inicjatywy wczesnej diagnostyki onkologicznej podejmowane w różnych krajach mają na celu skrócenie czasu pomiędzy pojawieniem się pierwszych objawów a rozpoznaniem nowotworu. Chorzy na szpiczaka plazmocytozy mają najdłuższy, spośród wszystkich pacjentów z najczęściej występującymi nowotworami, czas oczekiwania od zgłoszenia pierwszych objawów do rozpoznania. W efekcie prowadzi to do rozpoznawania choroby w zaawansowanym stadium i większej liczby powikłań, w tym trwałych uszkodzeń narządowych i gorszej odpowiedzi na leczenie. Powodem opóźnień diagnostycznych jest niska swoistość objawów szpiczaka. W wielu przypadkach na chorobę zapadają osoby starsze, u których choroby współistniejące mogą utrudniać rozpoznanie. Ponadto, ważną rolę odgrywają bariery wczesnej diagnostyki związane z pacjentami, lekarzami i systemem opieki zdrowotnej. Aktualnie brak jest danych dotyczących czasu trwania procesu diagnostycznego w Polsce. Wobec znacznego zaawansowania choroby i licznych powikłań stwierdzanych w okresie rozpoznania szpiczaka u chorych w Polsce można założyć, że istnieje duża przestrzeń do skrócenia ścieżki diagnostycznej. Pierwszym etapem jest edukacja lekarzy na temat charakterystycznych i nietypowych dla szpiczaka objawów oraz wartości testów diagnostycznych. Aby przyspieszyć ścieżkę diagnostyczną i zrationalizować nakłady diagnostyczne przez stopniowe wykorzystywanie kolejnych zasobów w coraz mniejszych grupach osób, u których podejrzewa się zachorowanie, stworzono kalkulator diagnostyczny. Algorytm oparty o profil objawów i wyniki testów diagnostycznych polskich pacjentów może okazać się skutecznym narzędziem ułatwiającym lekarzom rodzinnym identyfikację i kierowanie chorych na konsultację hematologiczną. Poszerzenie panelu badań gwarantowanych o immunofiksację, wykonywaną w wyselekcjonowanej w ramach algorytmu diagnostycznego grupie osób, byłoby istotnym uzupełnieniem możliwości stawiania wstępnego rozpoznania choroby na poziomie podstawowej opieki zdrowotnej.

Abstract

A number of early diagnosis initiatives in several countries aim to reduce the time between the onset of symptoms and the final diagnosis of cancer. Among all patients with common cancers, patients with multiple myeloma experience the longest interval from initial symptom reporting to diagnosis. It results in more advanced stages of the disease and more complications at diagnosis, including end organ damage and decreased response to treatment. The prolonged diagnostic process comes from non-specific symptoms of myeloma. In the majority of cases the disease affects older people with comorbidities which make diagnosis more difficult. Moreover, factors associated with patients, physicians, and the healthcare system are important barriers to early diagnosis. Currently, there is lack of data about duration of the diagnostic path in Poland. However, based on the advanced stage of patients diagnosed in Poland and presence of complications at diagnosis, it could be assumed that there is a space for improvement in shortening of the diagnostic path. The first stage is the education of physicians about typical and less common symptoms of myeloma and the value of diagnostic tests. In order to accelerate the diagnostic path and rationalize diagnostic effort by gradual use of resources in a smaller groups of people suspected to have myeloma, a diagnostic calculator was created. The algorithm based on the symptom profile and results of diagnostic tests of Polish patients could be an effective tool to help primary care doctors to identify and refer patients. Expanding the panel of guaranteed tests for immunofixation, to be performed in the group of patients selected in the algorithm-based process, would be a significant advantage of diagnosing the disease at the level of primary health care.

© 2019 Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine, Insitute of Hematology and Transfusion Medicine. Published by Sciendo. All rights reserved.

Słowa kluczowe:

algorytm postępowania, diagnostyka, szpiczak plazmocytozy

Keywords:

algorithm, diagnostics, multiple myeloma

Wstęp

Zapadalność na szpiczaka plazmocytozy w Polsce zwiększa się m.in. z powodu starzenia się społeczeństwa i lepszych możliwości diagnostycznych. Większość zachorowań występuje powyżej 50. roku życia, a mediana wieku w czasie rozpoznania to ok. 70 lat. Szacuje się, że w Polsce w 2016 r., według różnych danych, u 1400-2500

osób rozpoznano szpiczaka plazmocytozy [1, 2]. Szpiczak był drugim najczęściej rozpoznawanym (standaryzowany współczynnik zachorowalności; 2,83) nowotworem układu limfoidalnego po przewlekłej białaczce limfocytowej (standaryzowany współczynnik zachorowalności; 3,79), z nieco większą zapadalnością wśród mężczyzn [1]. Aktualnie brak jest informacji na temat czasu trwania i przebiegu ścieżki diagnostycznej u chorych na szpiczaka w Polsce. Wczesne

Article history:

Received: 01.08.2019

Accepted: 05.08.2019

Krzysztof Giannopoulos^{1*},
Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek²,
Tomasz Stompór³,
Piotr Ligocki⁴,
Marek Stopiński⁵,
Michał Sutkowski⁶,
Norbert Grząsko¹,
Marta Morawska¹,
Anna Kordecka⁷,
Mariusz Kordecki⁷,
Artur Jurchyszyn⁸,
Dominik Dytfeld⁹,
Tomasz Wróbel¹⁰,
Krzysztof Jamrozia¹¹,
Agnieszka Druzd-Sitek¹²,
Adam Walter-Cronek¹³,
Anna Dmoszyńska

¹ Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej w Lublinie, Oddział Hematologiczny, Lublin, Polska

² Klinika Chorób Wewnętrznych, Hematologii i Onkologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Warszawa, Polska

³ Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie i Wydział Lekarski, Uniwersytet Warmiński-Mazurski w Olsztynie, Olsztyn, Polska

⁴ Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr. Jana Bizuela, Bydgoszcz, Polska

⁵ Oddział Chorób Wewnętrznych, Pododdział Geriatryczny, Samodzielny Publiczny Specjalistyczny Szpital Zachodni im. Św. Jana Pawła II, Grodzisk Mazowiecki, Polska

⁶ Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, Warszawa, Polska

⁷ HTA Registry, Kraków, Polska

⁸ Katedra i Klinika Hematologii, Uniwersytet Jagielloński, Kraków, Polska

⁹ Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań, Polska

¹⁰ Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław, Polska

¹¹ Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa, Polska

¹² Klinika Nowotworów Układu Chłonnego, Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Warszawa, Polska

¹³ Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

* Corresponding author: Krzysztof Giannopoulos, Oddział Hematologiczny, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Św. Jana z Dukli, ul. dr. K. Jaczewskiego 7, 20-090 Lublin, Polska; tel. +48 81 454 1222; e-mail: krzysztof.giannopoulos@gmail.com

rozpoznanie nowotworu niesie ze sobą szereg korzyści. Niestety, w wielu krajach choroba rozpoznawana jest z opóźnieniem, już w wysokim stopniu zaawansowania klinicznego, a to z kolei wiąże się ze złym rokowaniem. W przypadku szpiczaka plazmocytoowego opóźnione rozpoznanie znacząco wpływało na kliniczny przebieg choroby, przez skrócenie czasu do progresji i pogorszenie stanu zdrowia [3, 4]. W latach 2012-2013, w Wielkiej Brytanii aż w 28% przypadków do rozpoznania szpiczaka plazmocytoowego dochodziło w trybie ratunkowym [5]. Roczne przeżycie chorych diagnozowanych w trybie rutynowym wynosiło 78%, natomiast w przypadku rozpoznania w trybie ratunkowym pierwszy rok przeżywało tylko 51% chorych. Opóźnienia w rozpoznaniu szpiczaka wynikają z nieswoistej symptomatologii choroby oraz czynników związanych z pacjentem, pracownikami służby zdrowia i organizacją systemu opieki zdrowotnej. W niniejszym opracowaniu omówione będą zasady rozpoznania choroby oraz powody i konsekwencje opóźnionej diagnostyki. Przedstawione zostaną inicjatywy pozwalające na przyspieszenie ścieżki diagnostycznej i rozpoczęcia leczenia.

Kryteria diagnostyczne szpiczaka plazmocytoowego

Szpiczak plazmocytoowy należy do nowotworów, których rozpoznanie rzadko jest brane pod uwagę przez lekarzy pierwszego kontaktu. Analizy ukierunkowane na ocenę liczby konsultacji i czasu od pojawienia się objawów do skierowania na konsultację specjalistyczną wskazują, że diagnostyka szpiczaka plazmocytoowego jest priorytetem wśród inicjatyw wczesnego rozpoznawania nowotworów [6, 7]. Mediana czasu od pierwszego zgłoszenia objawu związanego z chorobą pracownikowi ochrony zdrowia do konsultacji lekarskiej i skierowania do specjalisty wynosiła 20,5 dnia. Dla porównania, w przypadku raka piersi lub czerniaka mediana wynosiła 0 dni, czyli była natychmiastowa [6]. Aż 50,6% pacjentów z rozpoznaniem szpiczakiem odbyło ≥ 3 konsultacje przed skierowaniem do szpitala [7]. Jednym z powodów aż tak opóźnionej drogi diagnostycznej są nieswoiste objawy choroby.

Akronim CRAB (C – *calcium*/hiperkalcemia, R – *renal insufficiency* / niewydolność nerek, A – *anemia*/niedokrwistość, B – *bone disease* / choroba kośćca) określa elementy typowej manifestacji objawowego szpiczaka plazmocytoowego (Ryc. 1). W ostatnich latach aktywność choroby została również określona jako obecność co najmniej 1 z biomarkerów choroby określanymi akronimem SLiM (S – *sixty* / odsetek klonalnych plazmocytoów w szpiku lub biopsji tkankowej co najmniej 60%, Li – *light chains* / stosunek stężenia klonalnych do nieklonalnych wolnych łańcuchów lekkich w surowicy, M – *magnetic resonance* / obecność co najmniej 2 ogniskowych nacieków w badaniu rezonansu magnetycznego kośćca), co stanowi wspólnie kryteria (SLiM CRAB) aktywnego szpiczaka plazmocytoowego wymagającego leczenia [8]. Przedstawione na rycinie 1 elementy CRAB są zazwyczaj związane z objawami klinicznymi, natomiast zmiany SLiM najczęściej przebiegają bezobjawowo. W praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej niemożliwe jest zwrócenie uwagi na biomarkery uszkodzenia narządowego, stąd konieczność znajomości przynajmniej objawów CRAB. Około 20-30% chorych nie ma objawów w chwili rozpoznania [5, 9].

Choroba kostna i hiperkalcemia

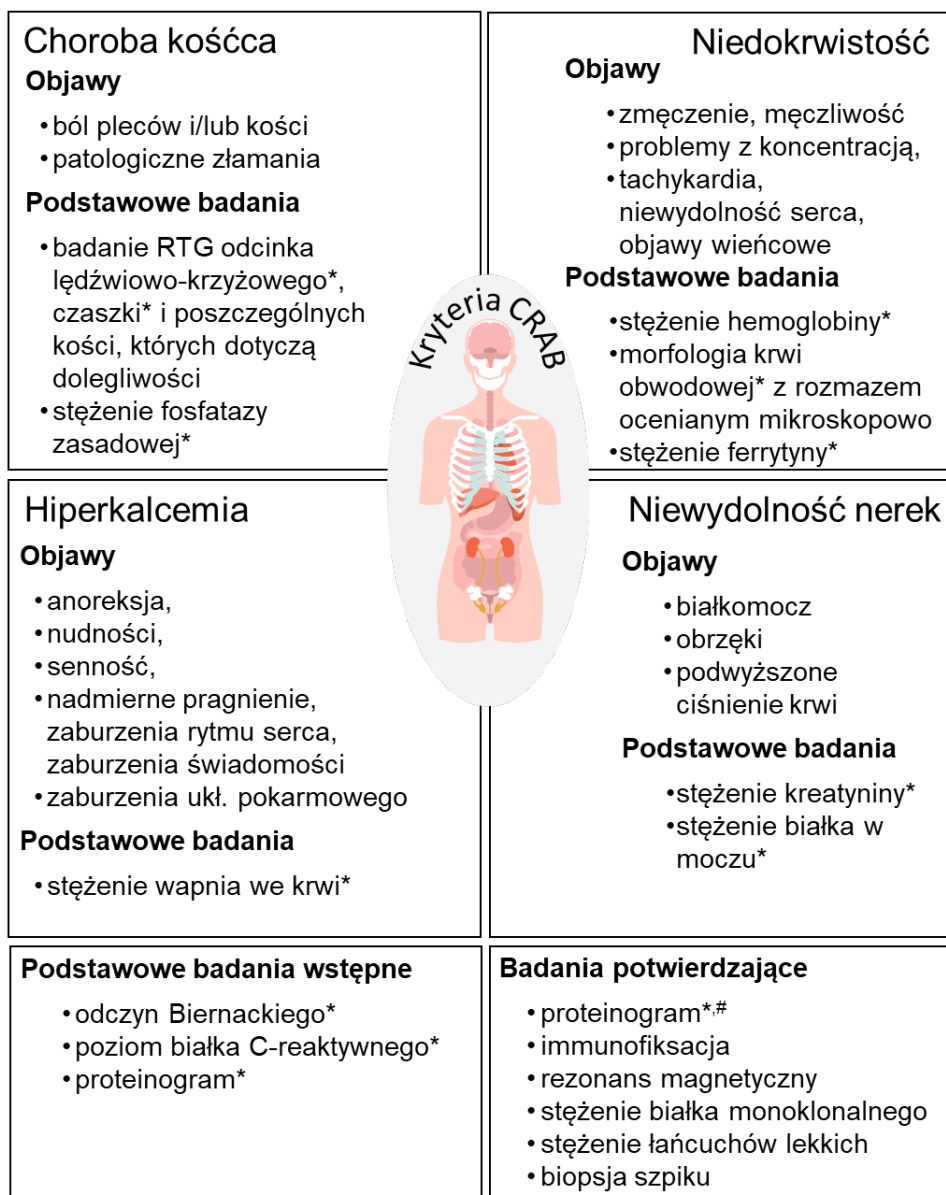
U wielu chorych ze szpiczakiem plazmocytoowym początkowo występuje ból pleców i/lub kości. W chwili rozpoznania dotyczy to od 30% do 68% chorych [9-11]. Proliferujące w szpiku kostnym komórki plazmatyczne powodują niszczenie struktur kostnych, powodują dolegliwości bólowe, prowadząc czasami do złamań patologicznych. Ogniska osteolizy występują najczęściej w odcinku lędźwiowo-krzyżowym kręgosłupa, miednicy, żebrach, kościach długich, czaszce i najczęściej mają charakter zmian mnogich [12]. Zmiany osteolityczne były obecne u 66% chorych z nowo rozpoznaniem szpiczakiem; patologiczne złamania, złamania kompresyjne kręgosłupa i osteoporoza występowały odpowiednio u 26%, 22% i 23% chorych [10]. Zmiany osteolityczne można wykryć u większości chorych za pomocą klasycznego badania radiologicznego, które jest łatwo dostępne i umożliwia uwidocznienie dużych obszarów układu kostnego. Jednak zmiany lityczne są uwidaczniane dopiero w przypadku utraty $\geq 30\%$ kości gąbczastej. Zajęcie układu kostnego w rzadszych sytuacjach wymaga użycia innych metod obrazowania – najczęściej tomografii komputerowej. W przypadku podejrzenia ucisku na rdzeń kręgowy, diagnostyka przy wykorzystaniu rezonansu magnetycznego jest techniką z wyboru [10, 12, 13]. W ostatnich latach stopniowo coraz częściej wykorzystuje się bardziej czułe metody obrazowania, pozwalające na wykrycie zmian w kośćcu u 80% chorych na szpiczaka plazmocytoowego. Wykorzystanie badań obrazowych w diagnostyce szpiczaka zostało szeroko opracowane w języku polskim [13]. Podstawą do rozpoznania choroby kości w przebiegu szpiczaka plazmocytoowego jest wykrycie jednego lub więcej ognisk osteolitycznych [2, 8] (Ryc. 1).

Choroba kostna jest również przyczyną hiperkalcemii definiowanej jako stężenie wapnia w surowicy $> 0,25$ mmol/l (> 1 mg/dl) powyżej górnej granicy wartości referencyjnej lub $> 2,75$ mmol/l (> 11 mg/dl). W momencie rozpoznania hiperkalcemia występuje u około 9-18% chorych [9, 11, 12]. Objawami hiperkalcemii mogą być: anoreksja, nudności, dolegliwości bólowe brzucha, uporczywe zaparcia, senność, nadmierne pragnienie, zaburzenia rytmu serca, świadomości [12] (Ryc. 1).

Wśród objawów nie-CRAB związanych z chorobą kośćca warto zwrócić uwagę na osłabienie i parestezje kończyn dolnych mogące mieć podłoże w złamaniu kompresyjnym kręgosłupa oraz ucisku włókien nerwowych, m.in. zespół cieśni nadgarstka [9, 12]. Tego rodzaju neuropatie mogą występować u około 7% chorych w chwili rozpoznania [12].

Ze względu na manifestację choroby kośćca, dolegliwości bólowe, osteoporozę, osteopenię, chorzy mogą w trakcie procesu diagnostycznego być konsultowani lub/i leczeni przez reumatologów, ortopedów czy neurologów. Jak wspomniano wcześniej, objawy szpiczaka plazmocytoowego są niespecyficzne i mogą kierować diagnostykę i leczenie w różnych kierunkach. Z punktu widzenia lekarza wyżej wymienionych specjalności stanami alarmowymi, które powinny kierować diagnostykę w kierunku rozpoznania szpiczaka plazmocytoowego, są:

- spondyloartropatie seronegatywne z dysproteinemią,
- osteoporoza z wieloma patologicznymi złamaniami,
- artropatie i zapalenia stawów niereagujące na tradycyjne leczenie,
- wyniki testów laboratoryjnych nieodpowiadające profilowi charakterystycznemu dla chorób reumatycznych.



Ryc. 1. Objawy CRAB, podstawowe i uzupełniające badania diagnostyczne oraz badania potwierdzające rozpoznanie
Fig. 1. CRAB symptoms, basic and complementary diagnostic tests and tests confirming the diagnosis

* badania finansowane w ramach podstawowej opieki zdrowotnej, # proteinogram może potwierdzić rozpoznanie w przypadku gammapatii monoklonalnej, jednak nie w przypadku pacjentów z chorobą łańcuchów lekkich.

Niedokrwistość

Komórki szpiczaka, naciekając szpik kostny, zakłócają proces erythropoety. W chwili rozpoznania, stopień infiltracji szpiku kostnego jest odwrotnie proporcjonalny do stężenia hemoglobiny i liczby erytrocytów. Skuteczne leczenie jest w stanie przywrócić liczbę i funkcje komórek erytroidalnych [14]. Niedokrwistość jest definiowana jako stężenie hemoglobiny (Hb) 2,0 g/dl poniżej dolnej wartości referencyjnej lub < 10,0 g/dl [2, 8]. Jej wysoce nieswoistymi objawami są: zmęczenie, spadek tolerancji wysiłku, tachykardia, niewydolność serca, objawy wieńcowe i problemy z koncentracją. Rycina 2 przedstawia proporcje pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem i niedokrwistością różnego stopnia (ciężką – Hb < 8,5 g/dl, umiarkowaną – Hb

8,5-10,5 g/dl, łagodną – Hb < 13 g/dl); dane pochodzą z badań obserwacyjnych prowadzonych w Europie, USA i Azji [10, 15-20] podsumowanych przez Knight L i wsp., 2004 [21].

Niedokrwistość w szpiczaku plazmocytowym ma zwykle charakter normocytowy i normochromiczny (Ryc. 1). Jednocześnie mogą jej towarzyszyć wysoka lepkość osocza, podwyższone OB i rulonizacja erytrocytów. Szpiczak plazmocytowy jest jedną z niewielu chorób, obok chłoniaka Hodgkina i marskości wątroby, w przebiegu których OB może osiągać wartości trzycyfrowe (> 100 mm/h). OB i lepkość osocza były najlepszymi pojedynczymi markerami pozwalającymi postawić podejrzenie choroby, aczkolwiek nie jest to możliwe przy wykonaniu tylko pojedynczego testu. Na rok przed postawieniem rozpoznania 85% i 81% chorych miało podwyższone odpowiednio OB i lepkość osocza w porównaniu z 46% i 45% w kontroli [22].

W zaawansowanych przypadkach proliferacja plazmocytołów może doprowadzić do innych cytopenii (neutropenii i trombocytopenii), a plazmocyty mogą być widoczne w rozmazie krwi obwodowej. Do podstawowych badań diagnostycznych służących ocenie niedokrwistości należą morfologia krwi obwodowej z rozmazem ręcznym ocenianym w mikroskopie świetlnym i stężenie ferrytyny [23] (Ryc. 1).

Niewydolność nerek

Niewydolność nerek jest obecna u około 20% chorych na szpiczaka plazmocytołowego w chwili rozpoznania [10, 24] i jest czynnikiem prognostycznym związanym z bardziej zaawansowaną chorobą i krótszym przeżyciem [25]. Podstawą rozpoznania niewydolności nerek w przebiegu szpiczaka plazmocytołowego jest szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) < 40 ml/min/1,73 m² (wyliczany z formuły MDRD lub CKD-EPI) lub klirens kreatyniny < 40 ml/min [2, 8]. Nie wyczerpuje to jednak złożoności zaburzeń funkcji nerek w przebiegu szpiczaka plazmocytołowego. Nefropatia wałeczkowa jest synonimem nefropatii szpiczakowej i występuje u większości pacjentów z niewydolnością nerek w przebiegu choroby [26]. Należy jednak pamiętać, że możliwe jest występowanie niemal wszystkich możliwych form zajęcia nerek, włączając zajęcie kłębuszków nerkowych oraz cewek proksymalnych i dystalnych [26]. Biopsje nerek wykonane krótko po rozpoznaniu szpiczaka plazmocytołowego wykazały, że u 73% chorych występowały zmiany związane z paraproteinemią (nefropatia wałeczkowa, choroba depozytowa monoklonalnych immunoglobulin, amyloidoza), a u 25% zmiany niezależne od paraproteiny (ostra martwica cewek nerkowych, nefropatia nadciśnieniowa, nefropatia cukrzycowa, oraz szereg innych pierwotnych i wtórnych chorób nerek) [27]. W przypadkach z wysokim stężeniem łańcuchów lekkich zmiany patologiczne w nerkach mają często cha-

rakter nefropatii wałeczkowej, natomiast w przypadku białkomoczu nieselektywnego lub przewagi albuminy jako składnika moczu, warto pogłębić diagnostykę o biopsję nerki celem oceny ich zajęcia i określenia jego charakteru [28]. Nie ma jednak uniwersalnych wskazań do wykonania biopsji nerki w przypadku gammapatii monoklonalnych i szpiczaka plazmocytołowego.

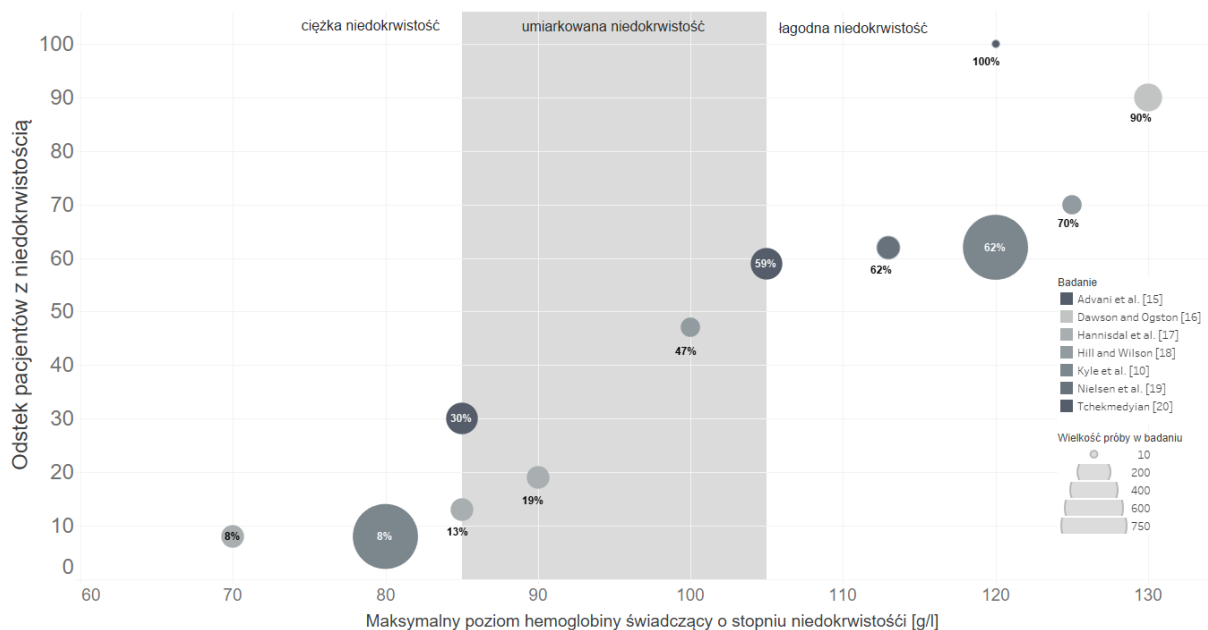
Należy nadmienić, że nefropatia w przebiegu szpiczaka stanowi przeciwwskazanie do badań obrazowych z użyciem standardowych kontrastów radiologicznych, w szczególności do urografii, ze względu na ryzyko nasilenia/zaostżenia niewydolności nerek.

Objawy nie-CRAB

Objawy nie-CRAB szpiczaka plazmocytołowego mogą występować jako izolowane (około 20% przypadków) lub współwystępować z objawami CRAB (około 6% przypadków) [9]. Wśród objawów innych niż CRAB najczęściej wymieniane są neuropatia, zespół nadmiernej lepkości, amyloidoza, krwotoki/koagulopatia, krioglobulinemia, spadek masy ciała, nawracające infekcje i wtórna dna moczanowa [9].

Szpiczak plazmocytołowy, czyli powszechne objawy i trudna diagnoza

Około 2/3 chorych na szpiczaka plazmocytołowego to osoby w wieku podeszłym, wymagające odrębnego podejścia diagnostycznego ze względu na choroby współistniejące. Według przeprowadzonego w 2014 r. badania oceny stanu zdrowia ludności w Europie, na Polaka w wieku ≥ 60 lat średnio przypadało 3,6 chorób przewlekłych [29]. Rozpoznanie szpiczaka w obecności innych chorób nienowotworowych jest szczególnym wyzwaniem. Objawy charakterystyczne dla znanej przewlekłej choroby bywają uznawane za odzwierciedlające



Ryc. 2. Odsetek pacjentów z niedokrwistością wśród chorych na szpiczaka plazmocytołowego [21]
Fig. 2. Percentage of anemic patients among multiple myeloma patients [21]

istnienie rozpoznanej wcześniej przyczyny, a nie nowego problemu. W rezultacie, pacjenci z niedokrwistością, bólem pleców i chorobami współistniejącymi mieli wyższe ryzyko opóźnienia w rozpoznaniu szpiczaka [3]. Szpiczak plazmocytowy manifestuje się powszechnymi objawami typowymi dla różnych chorób i schorzeń. Na przykład, charakterystyczny ból dolnej części pleców w 2014 r. był zgłaszany przez 36,2% i 47,3% zdrowych mężczyzn i kobiet w wieku ≥ 60 lat [29]. Jest to tylko jedna z kilku dolegliwości bólowych układu mięśniowo-szkieletowego zgłaszana w tej populacji. Ze względu na złożone objawy szpiczak plazmocytowy najczęściej rozpoznawany jest w trakcie wielokierunkowej diagnostyki niedokrwistości w oddziałach wewnętrznych. Wcześniejszemu rozpoznaniu nie sprzyja brak możliwości hospitalizacji chorych z powodu braku wolnych łóżek w oddziałach wewnętrznych. Rycina 3 przedstawia złożoność nakładania się objawów szpiczaka plazmocyтового na objawy chorób przewlekłych. Występowanie lub współwystępowanie przedstawionych objawów u osób w podeszłym wieku powinno nasuwać podejrzenie rozpoznania szpiczaka plazmatycznego. Niestety realia konsultacji specjalistycznych skłaniają pacjentów i lekarzy do skupienia się na jednym problemie podczas pojedynczej wizyty, często ograniczonej czasowo do około 10 minut. Rozpoznanie szpiczaka plazmocyowego nigdy nie jest możliwe w trakcie pierwszej wizyty i zawsze wymaga wykonania szeregu badań diagnostycznych i obserwacji dynamiki rozwoju choroby. Decyzja pacjenta o zmianie lekarza niestety nie sprzyja ciągłości procesu i doprowadza do utraty szansy ustalenia rozpoznania [30].

Systemowe bariery diagnostyki szpiczaka plazmocyowego

Oprócz wymienionych wcześniej barier związanych z organizacją i ciągłością konsultacji medycznych istnieje szereg przeszkód systemowych utrudniających sprawną diagnostykę szpiczaka plazmocyowego. W oparciu o dowody z retrospektywnych przeglądów kohort pacjentów chorych na nowotwory, stracone możliwości rozpoznania pojawiają się zazwyczaj w 3 głównych fazach:

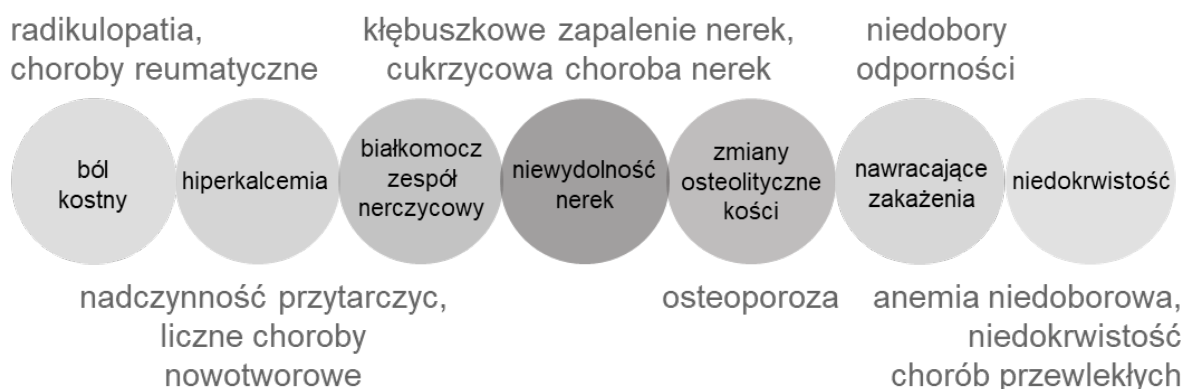
1. Na etapie wczesnej oceny diagnostycznej (zwykle podczas wizyty u lekarza pierwszego kontaktu). Ta faza obejmuje zebranie

wywiadu, badanie fizykalne i rozumowanie diagnostyczne, potencjalnie prowadzące do zlecenia testów diagnostycznych lub skierowania na konsultację specjalistyczną.

2. Na etapie planowania i wykonania testów diagnostycznych i ich interpretacji. Ta faza obejmuje proces przeprowadzania odpowiednich testów diagnostycznych oraz ich właściwą interpretację i powiązane działania.
3. Koordynacja diagnostyczna i jej kontrola. To faza obejmująca wiele czynności i zadań wymaganych do zamknięcia pętli rozumowania diagnostycznego opartego na wynikach testów i/lub konsultacji zleconych w pierwszym etapie [30].

Badania laboratoryjne stanowią integralną część diagnostyki szpiczaka plazmocyowego. Ich efektywne wykorzystanie polega na właściwym doborze, dostępności, jakości wykonania oraz odpowiednim wykorzystaniu wyników. W Polsce świadczenia z zakresu diagnostyki laboratoryjnej, obrazowej i nieobrazowej włączone są w stawkę kapitacyjną, a ich katalog określa obwieszczenie Ministra Zdrowia [31]. Katalog ten obejmuje 68 świadczeń. Niestety, rozliczanie ich w ramach ryczału powoduje ograniczanie liczby wykonywanych badań diagnostycznych. Koszt badań laboratoryjnych w kosztach ogólnych prowadzenia podstawowej opieki ambulatoryjnej nie przekraczał 3,7% [32, 33]. Rozpoznanie szpiczaka plazmocyowego wymaga szerokiej diagnostyki (Ryc. 1). Większość podstawowych badań znajduje się w zakresie gwarantowanym w podstawowej opiece zdrowotnej. Jednak wykonanie panelu potrzebnych badań może właściwie wyczerpać, o ile nie przekroczyć, stawkę kapitacyjną. To powoduje, że już na pierwszym etapie oceny diagnostycznej obejmującym zlecenie testów pojawia się istotne ograniczenie, skutkujące zatrzymaniem procesu diagnostycznego lub utrudnieniem wnioskowania diagnostycznego z powodu ograniczonej liczby informacji. Choć skierowanie na konsultację specjalistyczną nie jest limitowane systemowo, to dostęp do specjalistów jest ograniczony i wiąże się długotrwałym oczekiwaniem [33].

Wnioskowanie w oparciu o wyniki jedynie wybranych badań lub badań przeprowadzonych za pomocą niewłaściwych metod dodatkowo wydłuża proces diagnostyczny. Dla przykładu, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi podczas badań przesiewowych w kierunku biał-



Ryc. 3. Nakładanie się objawów szpiczaka plazmocyowego (w kołach) na objawy chorób przewlekłych
Fig. 3. Overlapping of the symptoms of myeloma plasmacytoma (in circles) on the symptoms of chronic diseases

komoczu, prowadzonych wśród osób obciążonych dużym ryzykiem, należy posługiwać się raczej metodami ilościowymi niż testami paskowymi, które nie wykrywają białka monoklonalnego [34]. Podobnie, z ostrożnością należy interpretować stężenie kreatyniny u osób w podeszłym wieku, które może być podwyższone z wielu różnych powodów [35]. Diagnostyka szpiczaka plazmocytozy wymaga przeprowadzenia całego łańcucha testów diagnostycznych. Przeprowadzenie tylko niektórych lub nieodpowiednich testów diagnostycznych i ich niewłaściwa interpretacja są przyczynami niepowodzeń diagnostyki szpiczaka na 2. etapie.

Aktualnie postulowane są różne zmiany sposobu finansowania diagnostyki, m.in. osobne finansowanie niektórych świadczeń (jak jest to w przypadku przesiewowych badań endoskopowych) lub wydzielanie, w stawce kapitałowej przekazywanej lekarzowi POZ, kwoty przeznaczonej na badania diagnostyczne, w tym na badania profilaktyczne [33]. Są to zmiany o charakterze ogólnosystemowym. Diagnostykę szpiczaka plazmocytozy może również usprawnić wprowadzenie algorytmów postępowania, oferujące lekarzom narzędzia umożliwiające już przy niskich nakładach diagnostycznych zidentyfikowanie chorych, u których diagnostyka powinna być pogłębiona w kolejnych etapach.

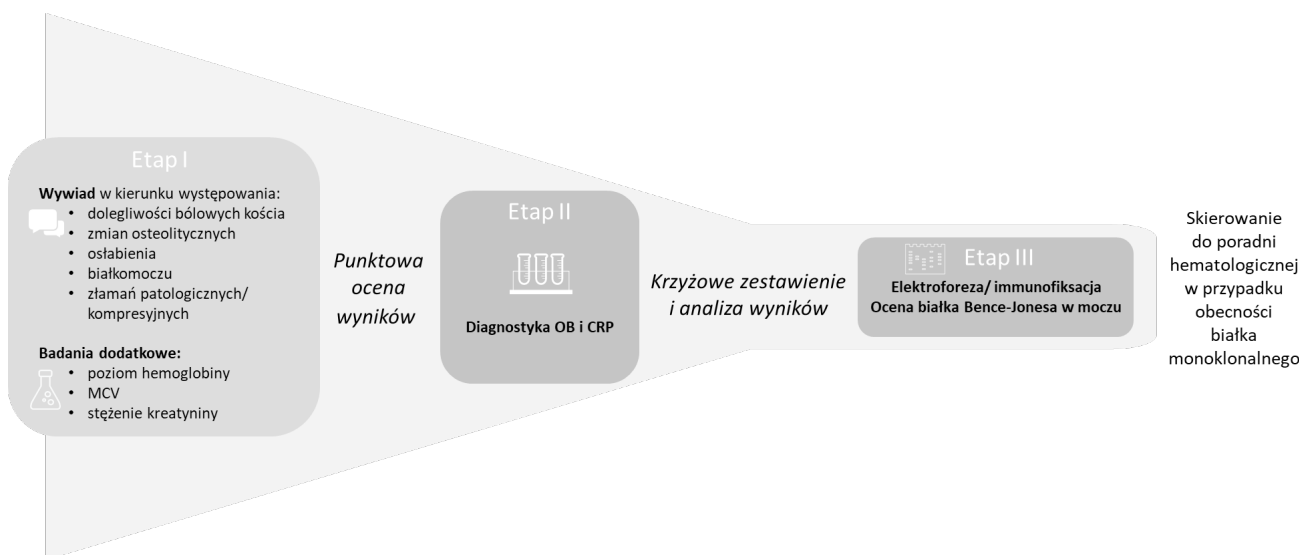
Algorytmy postępowania diagnostycznego

Standardy diagnostyczne amerykańskich lekarzy rodzinnych zaczynają się od przeprowadzenia badania fizykalnego, które może być pomocne w identyfikacji przyczyn objawów innych niż szpiczak plazmocytozy. U większości pacjentów ze szpiczakiem wyniki tego badania są prawidłowe [10, 36]. Należy wskazać, że najwyższą wartość diagnostyczną w przypadku pacjentów z podejrzeniem szpiczaka plazmocytozy stanowić będzie ocena parametrów laboratoryjnych.

Testy podzielone są na wstępne i potwierdzające rozpoznanie. Do testów wstępnych należą: morfologia krwi z rozmazem, ocena stężeń wapnia i elektrolitów, albuminy, kreatyniny i mocznika w osoczu. Testy potwierdzające obejmują ocenę białkomoczu, proteinogram oraz immunofiksację osocza i moczu dobowego, pomiar wolnych łańcuchów lekkich, immunoglobulin, stężenia β 2-mikroglobuliny, aktywności dehydrogenazy mleczanowej w osoczu, a także radiografię kośćca [36]. W istocie hematologowie pozostają do wykonania: biopsja szpiku i testy niezbędne w szczególnych sytuacjach klinicznych. Badacze brytyjscy wskazują, że w przypadku obecności objawów charakterystycznych dla szpiczaka, najlepszymi markerami są lepkość osocza i OB. Prawidłowe stężenie hemoglobiny oraz lepkość osocza były najlepszą kombinacją testów pozwalającą na wykluczenie szpiczaka plazmocytozy. Natomiast niskie stężenie hemoglobiny należy do najwcześniejszych objawów choroby, które mogą umożliwić przyspieszenie rozpoznania [22].

W polskiej literaturze brak jest badań charakteryzujących populację chorych na szpiczak plazmocytozy w chwili rozpoznania choroby oraz ich drogę diagnostyczną. Tym samym nie jest znany dokładny czas oczekiwania pacjenta na potwierdzenie rozpoznania. Zazwyczaj choroba rozpoznawana jest w wysokim stopniu zaawansowania, a rozpoznaniu towarzyszą powikłania narządowe, co wskazuje na długą ścieżkę diagnostyczną.

W latach 2017-2018 Polskie Konsorcjum Szpiczakowe we współpracy z Polską Grupą Szpiczakową podjęło próbę przygotowania algorytmu postępowania diagnostycznego dostosowanego do aktualnej praktyki lekarzy rodzinnych w Polsce i możliwości systemowych. W tym celu przeprowadzono retrospektywną analizę objawów u 600 chorych na szpiczak plazmocytozy, w celu określenia aktualnego profilu objawów. Zdobycie aktualnej wiedzy było o tyle istotne, że wraz z postępem medycyny, wzrastającą świadomością



Ryc. 4. Schemat kalkulatora diagnostycznego wczesnej diagnostyki szpiczaka plazmocytozy
Fig. 4. Diagram of the diagnostic calculator for early diagnosis of multiple myeloma

W etapie I analizuje się wyniki wywiadu w kierunku objawów nasuwających podejrzenie szpiczaka plazmocytozy i wyniki podstawowych badań laboratoryjnych. Każdy z czynników ryzyka ma określoną wagę. Na podstawie wartości sumy uzyskanych punktów można skierować do etapu II, polegającego na wykonaniu badań OB i stężenia białka C-reaktywnego (CRP). Wyniki tych badań zestawia się i na podstawie krzyżowej macierzy wartości OB i CRP określa się zasadność skierowania pacjenta do etapu III. Ostatni etap polega na przeprowadzeniu badań elektroforezy/immunofiksacji i oceny obecności białka Bence-Jonesa w moczu. Osoby, u których potwierdzona zostanie obecność białka monoklonalnego, powinny zostać skierowane do poradni hematologicznej z podejrzeniem szpiczaka plazmocytozy.

zasad rozpoznania i dostępnością metod diagnostycznych, szpiczak plazmocytowy jest wcześniej rozpoznawany, co powoduje, że jego manifestacja jest nieco inna niż choroby zaawansowanej lub rozpoznawanej na oddziale ratunkowym [11]. Profil objawów obserwowany u polskich pacjentów był porównywalny z tym obserwowanym u brytyjskich chorych na początku 2. połowy XX wieku [11]. To pokazuje olbrzymią przestrzeń do zwiększenia tempa rozpoznania szpiczaka plazmocyтового w Polsce i zapobiegania pogarszaniu się stanu zdrowia chorych dzięki wcześniejszemu rozpoczęciu leczenia.

Dane o częstości występowania różnych zaburzeń u polskich chorych posłużyły do opracowania kalkulatora diagnostycznego, który był testowany w codziennej praktyce lekarzy rodzinnych. Pierwszy etap obejmował wywiad w kierunku najczęstszych objawów szpiczaka plazmocyowego oraz ocenę 2 parametrów diagnostycznych, stężeń hemoglobiny oraz kreatyniny. Zależnie od wyniku wywiadu i badań diagnostycznych chory mógł być skierowany do 2. etapu badania przesiewowego, w którym oceniano OB i poziom białka C-reaktywnego (CRP). Przeprowadzone badanie retrospektywne wykazało silną korelację między wysokim OB a stężeniem CRP w normie. Pacjenci z takim wynikiem na 2. etapie oceny byli kierowani na badanie elektroforezy (proteinogram) i immunofiksacji. U około 20% chorych na szpiczaka plazmocyowego, u których występuje choroba łańcuchów lekkich, wynik proteinogramu jest prawidłowy i dlatego analiza wymaga uzupełnienia o immunofiksację w celu wykrycia białka monoklonalnego. U co dziesiątego pacjenta skierowanego na badanie immunofiksacji uzyskano pozytywny wynik, wskazujący na obecność gammadopatii monoklonalnej. Pacjenci otrzymali skierowania do poradni hematologicznej w celu przeprowadzenia dalszej diagnostyki. Niezależnie od ostatecznego rozpoznania, pacjenci z gammadopatią monoklonalną lub tłym się szpiczakiem plazmocyowym powinni być obserwowani długoterminowo, ponieważ prawdopodobieństwo progresji do objawowego szpiczaka plazmocyowego wynosi odpowiednio 4% i 51% w ciągu 5 lat od rozpoznania [37].

Szczegółowe wyniki przeprowadzonej analizy retrospektywnej, metodyka opracowania i efekty praktycznego użycia kalkulatora diagnostycznego szpiczaka plazmocyowego będą tematem osobnego opracowania i w efekcie, udostępnienia go wszystkim zainteresowanym lekarzom. Kalkulator diagnostyczny (Ryc. 4) został zaprojektowany w taki sposób, aby racjonalizować nakłady na testy diagnostyczne, wykorzystując w szerokiej grupie pacjentów powszechne i tanie badania stosowane na 2 pierwszych etapach algorytmu. W efekcie, proteinogram wykonuje się we wstępnie wyselekcjonowanej grupie pacjentów, a jego uzupełnieniem jest immunofiksacja, która aktualnie nie jest świadczeniem gwarantowanym w praktyce lekarza rodzinnego. Być może, proponowana trójstopniowa racjonalizacja nakładów diagnostycznych pozwoli na wprowadzenie tego badania do świadczeń gwarantowanych dla określonej grupy chorych, którzy spełnili wcześniejsze kryteria diagnostyczne. Pozwoliłoby to na rozpoznawanie szpiczaka plazmocyowego i identyfikację pacjentów z gammadopatią monoklonalną, którzy mając podwyższone ryzyko zachorowania, powinni być obserwowani hematologicznie.

Podsumowanie

Szpiczak plazmocytowy jest nowotworem występującym u ludzi starszych i będzie rozpoznawany coraz częściej w starzejącym się

społeczeństwie. Znajomość wieloprofilowego przebiegu choroby umożliwi lekarzom rodzinnym wczesną diagnostykę i przyspieszy skierowanie do leczenia specjalistycznego. Wczesne rozpoznanie istotnie przedłuży życie i poprawia jego jakość, ograniczając wystąpienie uszkodzeń narządowych. Lekarz rodzinny częściej bada chorych ze szpiczakiem plazmocyowym, niż zdaje sobie z tego sprawę. Zwykle zbyt późno dowiaduje się, że jest to pacjent ze szpiczakiem. Jednym z powodów tego jest odraczanie możliwości korzystania z wykonania badań pomocniczych dostępnych w kontrakcie z płatnikiem. Z powodu niespecyficznego manifestacji choroby, to właśnie badania diagnostyczne stanowią podstawę wczesnej diagnostyki. Z tego powodu należy tworzyć rozwiązania systemowe premiujące zlecenie badań profilaktycznych. Algorytmy diagnostyczne mogą być pomocne w racjonalizacji wykorzystania tych świadczeń.

Podziękowania

Artykuł powstał w ramach kampanii Wczesna Diagnostyka Szpiczaka Plazmocyowego w Polsce, której celem była m.in. edukacja lekarzy internistów i lekarzy pierwszego kontaktu w zakresie wczesnej diagnostyki szpiczaka plazmocyowego oraz współpracy na linii lekarz pierwszego kontaktu – specjalista hematolog. Kampania realizowana była przy wsparciu firmy Celgene. Przygotowanie manuskryptu i prace redakcyjne były realizowane przez Marcina Balcerzaka z firmy Medink przy wsparciu firmy Celgene. Opracowanie kalkulatora diagnostycznego w dwóch etapach badania było możliwe dzięki współpracy Polskiego Konsorcjum Szpiczakowego z firmą HTA Registry.

Wkład autorów / Authors' contributions

KG – koncepcja badania i kampanii edukacyjnej, pisanie i dyskusja manuskryptu

JD-T, TS, PL, MS, MS, AD – koncepcja kampanii edukacyjnej i dyskusja manuskryptu

NG, MM, AK, MK, AJ, AD-S, AW-C – przeprowadzenie badania w ramach kampanii edukacyjnej, dyskusja manuskryptu

DD, TW, KJ – koncepcja badania i kampanii edukacyjnej, dyskusja manuskryptu

Konflikt interesu / Conflict of interest

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Finansowanie / Financial support

Finansowanie badania i kampanii edukacyjnej w ramach grantu edukacyjnego firmy Celgene.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami UE oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Piśmiennictwo References

- [1] Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa. Dostęp online: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (dostęp dnia 20.05.2019).
- [2] Giannopoulos K, Jamrozik K, Usnarska-Zubkiewicz L, et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozowego oraz innych dyskracji plazmocytozowych na rok 2018/2019. *Acta Haematol Pol* 2018;49(4):157–206.
- [3] Friese CR, Abel GA, Magazu LS, Neville BA, Richardson LC, Earle CC. Diagnostic delay and complications for older adults with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2009;50:392–400.
- [4] Kariyawasan CC, Hughes DA, Jayatilake MM, Mehta AB. Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis. *QJM* 2007;100:635–40.
- [5] Howell D, Smith A, Appleton S, et al. Multiple myeloma: routes to diagnosis, clinical characteristics and survival – findings from a UK population-based study. *Br J Haematol* 2017;177(1):67–71.
- [6] Lyratzopoulos G, Saunders CI, Abel GA, et al. The relative length of the patient and the primary care interval in patients with 28 common and rarer cancers. *Br J Cancer* 2015;112(Suppl 1):S35–S40.
- [7] Lyratzopoulos G, Neal RD, Barbieri JM, Rubin GP, Abel GA. Variation in number of general practitioner consultations before hospital referral for cancer: findings from the 2010 National Cancer Patient Experience Survey in England. *Lancet Oncol* 2012;13(4):353–65.
- [8] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15(12):e538–48.
- [9] Talamo G, Farooq U, Zangari M, et al. Beyond the CRAB symptoms: a study of presenting clinical manifestations of multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010;10(6):464–8.
- [10] Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78(1):21–33.
- [11] Riccardi A, Gobbi PG, Ucci G, et al. Changing clinical presentation of multiple myeloma. *Eur J Cancer* 1991;27(11):1401–5.
- [12] Nau KC, Lewis WD. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2008;78(7):853–9.
- [13] Jurchyszyn A, Małkowski B, Czepiel J, Skotnicki EB. Znaczenie technik obrazowych w nowoczesnym leczeniu szpiczaka plazmocytozowego. *Prz Lek* 2014;71(4):221–30.
- [14] Bouchnita A, Eymard N, Moyo TK, Koury MJ, Volpert V. Bone marrow infiltration by multiple myeloma causes anemia by reversible disruption of erythropoiesis. *Am J Hematol* 2016;91(4):371–8.
- [15] Advani SH, Soman CS, Talwalkar GV, Lyer YS, Bhatia HM. Multiple myeloma: review of 231 cases. *Indian J Cancer* 1978;15(2):55–61.
- [16] Dawson AA, Ogston D. Factors influencing the prognosis in myelomatosis. *Postgrad Med J* 1971;47(552):635–638.
- [17] Hannisdal E, Kildahl-Andersen O, Grottum KA, Lamvik J. Prognostic factors in multiple myeloma in a populationbased trial. *Eur J Haematol* 1990;45(4):198–202.
- [18] Hill RS, Wilson JD. Multiple myeloma. 2. A report on sixty seven cases. *N Z Med J* 1968;67(428):194–203.
- [19] Nielsen OJ, Brandt M, Drivsholm A. The secretory erythropoietin response in patients with multiple myeloma and Waldenstrom's macroglobulinaemia. *Scand J Clin Lab Invest* 1990;50(7):697–703.
- [20] Tchekmedyan NS. Anemia in cancer patients: significance, epidemiology, and current therapy. *Oncology (Huntingt)* 2002;16(suppl 10):17–24.
- [21] Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004;116;115–265.
- [22] Koshariis C, Van den Bruel A, Oke JL, et al. Early detection of multiple myeloma in primary care using blood tests: a case-control study in primary care. *Br J Gen Pract* 2018;68(674):e586–e593.
- [23] Song MK, Chung JS, Seol YM, Shin HJ, Choi YJ, Cho GJ. Elevation of serum ferritin is associated with the outcome of patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Korean J Intern Med* 2009;24(4):368–73.
- [24] Knudsen LM, Hippe E, Hjorth M, Holmberg E, Westin J. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma – a demographic study of 1353 patients. The Nordic Myeloma Study Group. *J Clin Oncol* 2010;28(33):4976–84.
- [25] Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *Eur J Haematol* 1994;53(4):207–212.
- [26] Leung N, Bridoux F, Batuman V, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(1):45–59.
- [27] Nasr SH, Valeri AM, Sethi S, et al. Clinicopathologic correlations in multiple myeloma: a case series of 190 patients with kidney biopsies. *Am J Kidney Dis* 2012;59(6):786–94.
- [28] Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, et al. International Myeloma Working Group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment. *J Clin Oncol* 2016;34(13):1544–57.
- [29] Notatka przygotowana na posiedzenie Sejmowej Komisji Polityki Senioralnej dotyczące „Informacji Ministra Zdrowia na temat wpływu zmian demograficznych i starzenia się społeczeństwa na organizację systemu ochrony zdrowia i Narodowy Program Zdrowia” (w dniu 19.02.2016 r.). Warszawa: Departament Badań Demograficznych i Rynku Pracy Głównego Urzędu Statystycznego; 2016.
- [30] Lyratzopoulos G, Vedsted P, Singh H. Understanding missed opportunities for more timely diagnosis of cancer in symptomatic patients after presentation. *Br J Cancer* 2015;112:S84–91.
- [31] Dziennik Ustaw Rzeczypospolitej Polskiej. Poz. 736. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 marca 2019 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej. Warszawa, 19.04.2017 r. Dostępne na: prawo.sejm.gov.pl.
- [32] Departament Zdrowia Najwyższej Izby Kontroli. Dostępność i finansowanie diagnostyki laboratoryjnej. KZD.430.001.2017. Warszawa, 30.06.2017. Dostępne online: www.nik.gov.pl.

- [33] Departament Zdrowia Najwyższej Izby Kontroli. Raport: system ochrony zdrowia w Polsce – stan obecny i pożądane kierunki zmian. Warszawa, 14.05.2019. Dostęp online: www.nik.gov.pl.
- [34] National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic kidney disease in adults: assessment and management. Clinical guideline CG182. London: NICE, 2015. Dostępne online: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg182/>.
- [35] Swedko PJ, Clark HD, Paramsothy K, Akbari A. Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients. Arch Intern Med 2003;163(3):356–60.
- [36] Michels TC, Petersen KE. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician 2017;95(6):373–83.
- [37] Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. N Engl J Med 2007;356(25):2582–90.