



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Acta Haematologica Polonicajournal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca poglądowa/Review
Zalecenia ekspertów/Experts' guidelines

Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozy oraz innych dyskrazji plazmocytozy na rok 2013

Guidelines of Polish Myeloma Group concerning diagnosis and therapy of multiple myeloma and other plasmacytic dyscrasias for 2013

Anna Dmoszyńska^{1,*}, Adam Walter-Croneck¹, Lidia Usnarska-Zubkiewicz², Beata Stella-Hołowiecka³, Jan Walewski⁴, Grzegorz Charliński⁵, Wiesław Wiktor Jędrzejczak⁵, Elżbieta Wiater⁵, Ewa Lech-Marańda⁶, Joanna Mańko¹, Dominik Dytfeld⁷, Mieczysław Komarnicki⁷, Krzysztof Jamroziak⁸, Tadeusz Robak⁸, Artur Jurchyszyn⁹, Aleksander Skotnicki⁹, Krzysztof Giannopoulos¹⁰

¹Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku UM, Kierownik: prof. dr hab. Anna Dmoszyńska, Lublin, Poland

²Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Akademia Medyczna, Kierownik: prof. dr hab. Kazimierz Kuliczkowski, Wrocław, Poland

³Klinika Hematologii ŚAM, Kierownik: prof. dr hab. Sławomira Kyrz-Krzemień, Katowice, Poland

⁴Centrum Onkologii, Klinika Nowotworów Układu Chłonnego, Kierownik: prof. dr hab. Jan Walewski, Warszawa, Poland

⁵Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych WUM, Kierownik: prof. dr hab. Wiesław Wiktor Jędrzejczak, Warszawa, Poland

⁶Instytut Hematoonkologii i Transplantacji, Klinika Hematologii, Kierownik: prof. dr hab. Krzysztof Warzocha, Warszawa, Poland

⁷Klinika Hematologii UM, Kierownik: prof. dr hab. Mieczysław Komarnicki, Poznań, Poland

⁸Klinika Hematologii UM, Kierownik: prof. dr hab. Tadeusz Robak, Łódź, Poland

⁹Klinika Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego, Ordynator: prof. dr hab. Aleksander Skotnicki, Kraków, Poland

¹⁰Samodzielna Pracownia Hematoonkologii Doświadczalnej UM, Kierownik: dr hab. Krzysztof Giannopoulos, Lublin, Poland

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 18.01.2013

Zaakceptowano: 28.01.2013

Dostępne online: 26.02.2013

Słowa kluczowe:

- szpiczak plazmocytozy
- rozpoznawanie

ABSTRACT

New drugs introduced in recent years to the therapy of multiple myeloma (MM) patients allow to obtain therapeutic responses in the majority of patients. Therapeutic regimens based on thalidomide, lenalidomide and on bortezomib are recommended to the therapy as well of patients being candidates to high dose therapy and autologous stem cell transplantation as unfit to such procedure. In relapsed/refractory patients regimens based on the same drugs in combinations of 2, 3 or 4 drugs are utilized. Integral part of MM therapy is maintenance therapy and supportive care. In this article we described

* Adres do korespondencji: Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku UM, ul. Staszica 11, 20-081 Lublin. Tel.: +48815345468.

Adres email: annadmosz@wp.pl (A. Dmoszyńska).

- nowe leki
- rozważania lecznicze

also therapeutic recommendation for Waldenström macroglobulinemia and other plasmocytic dyscrasias.

© 2013 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Keywords:

- Multiple myeloma
- Diagnosis
- New drugs
- Therapeutic considerations

Epidemiologia i klasyfikacja

Szpiczak plazmocytowy jest nowotworem wywodzącym się z komórek B w końcowym etapie różnicowania, po dokonaniu rekombinacji klasy (zmiana izotypu) łańcucha ciężkiego immunoglobulin, 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. Podział nowotworów wywodzących się z komórki plazmatycznej wg WHO 2008 przedstawia tabela I.

W 2010 r. szpiczak plazmocytowy (*plasma cell myeloma*) był w Polsce trzecią pod względem liczby nowych zarejestrowanych przypadków chorobą nowotworową układu limfoidalnego u dorosłych (Tab. II). Zachorowalność (współczynnik standaryzowany) wynosi 1–8:100 000 mieszkańców i jest większa w krajach zachodniej półkuli. W Europie, wg danych projektu *Surveillance of Rare Cancers In Europe* z 2011 r., wynosi 5,86:100 000 [1–3].

W Polsce zarejestrowano 1247 nowych zachorowań w 2010 r. [1], jednak dane te są najprawdopodobniej zaniżone z powodu niedorejestrowania, na co wskazuje niski wskaźnik zachorowania/zgony ($Z/Z = 1,0$), a nawet odwrócenie tego wskaźnika u osób powyżej 64. roku życia (Ryc. 1 i 2).

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

wynosi ok. 70 lat. Rozkład współczynników standaryzowanych zachorowań i zgonów w zależności od wieku i płci w 2010 r. w Polsce przedstawiają ryciny 1 i 2. Zachorowania na szpiczaka mają charakter sporadyczny, jednak ryzyko zachorowania jest 3,7-krotnie większe u osób bezpośrednio spokrewnionych z chorymi.

Stanem przednowotworowym szpiczaka jest gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu (MGUS), którą wykrywa się u 3% osób w wieku > 50 lat i u 5% osób w wieku > 70 lat, częściej u mężczyzn (1,5:1). Ryzyko ewolucji MGUS w kierunku szpiczaka, amyloidozy lub makroglobulinemii Waldenströma wynosi ok. 1% na rok i utrzymuje się przez całe życie.

Odmiana bezobjawowa szpiczaka (*smoldering myeloma*) występuje u ok. 8% chorych, u których zawartość komórek plazmatycznych w szpiku wynosi zwykle 10–20%, a mediana stężenia białka M w surowicy – 30 g/l. W ponad 90% przypadków występuje hipogammaglobulinemia, a u ok. 70% chorych stwierdza się monoklonalne łańcuchy lekkie w moczu. Ryzyko progresji do postaci objawowej szpiczaka wynosi 10% rocznie w ciągu pierwszych 5 lat od rozpoznania, następnie zmniejsza się.

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.

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

Tabela I – Klasyfikacja WHO nowotworów wywodzących się z komórki plazmatycznej
Table I – WHO classification of plasma-cell neoplasms

gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu (MGUS)	szpiczak plazmatyczno-komórkowy	guz plazmatyczno-komórkowy	choroby z odkładania immunoglobulin	szpiczak z osteosklerozą (zespół POEMS)
	<ul style="list-style-type: none"> • szpiczak bezobjawowy (tłący) • szpiczak niewydzielający • białaczka plazmatyczno-komórkowa 	<ul style="list-style-type: none"> • izolowany szpiczak kości • pozakostny (pozaszpiczkowy) guz plazmatyczno-komórkowy 	<ul style="list-style-type: none"> • amyloidoza pierwotna • choroby łańcuchów lekkich i łańcuchów ciężkich 	

Tabela II – Nowotwory układu limfoidalnego – struktura zachorowań. Krajowy Rejestr Nowotworów, Polska 2010
Table II – Neoplasms of lymphoid origin – morbidity rates. National Cancer Registry, Poland 2010

Rozpoznanie wg ICD-10	%
Przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów B	25%
Chłoniak rozlany z dużych komórek B	24%
Szpiczak plazmocytowy	19%
Chłoniak Hodgkina	11%
Chłoniak grudkowy	5%
Chłoniak z obwodowych komórek T	4%
Inne i nieokreślone	9%
N = 6437	

Isolowany szpiczak kości występuje u ok. 3–5% chorych, w 65% przypadków u mężczyzn, mediana wieku 55 lat. 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 lat, 65–70% chorych stanowią mężczyźni. Choroba łańcuchów lekkich lub ciężkich towarzyszy rozpoznaniu szpiczaka – w 65% przypadków, lub MGUS. Zespół POEMS stanowi 1–2% przypadków rozrostów plazmocytów [3].

Najnowsze badania populacyjne chorych na szpiczaka, oparte na danych rejestrów europejskich i USA, wskazują, że od połowy lat 90. ubiegłego stulecia do początków obecnego względne przeżycie 5-letnie u chorych w wieku ≤ 65 . rż. wzrosło z niespełna 30% do blisko 60%. [4–6]. 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 [7].

Rozpoznanie szpiczaka plazmocyтового

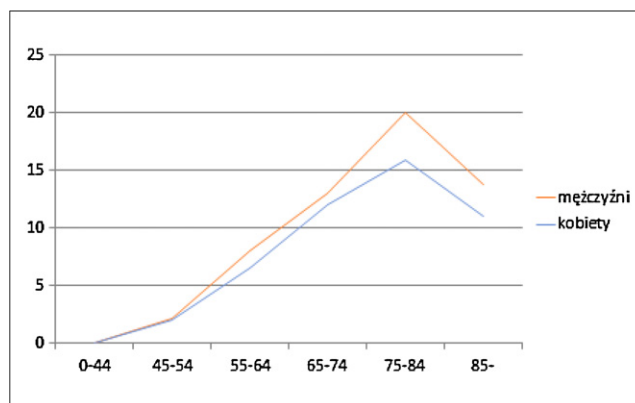
Badania przesiewowe

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

W zaawansowanym szpiczaku objawy kliniczne dotyczą najczęściej:

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

W wielu przypadkach podejrzenie szpiczaka nasuwają także nawracające infekcje. Podczas diagnostyki należy



Ryc. 1 – Standaryzowane współczynniki zachorowań na szpiczaka plazmocyтового w grupach wiekowych wg płci (Krajowy Rejestr Nowotworów, Polska 2010)

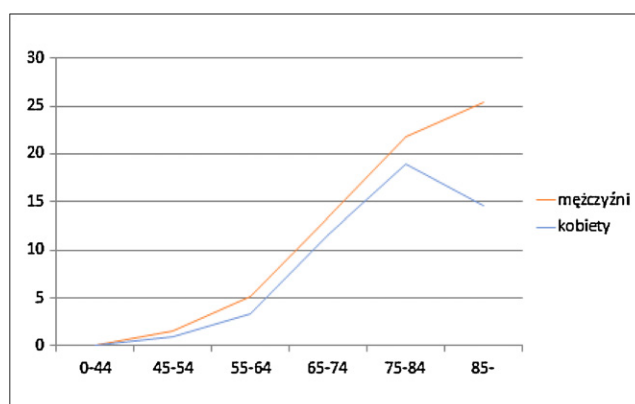
Fig. 1 – Standardized morbidity rates for multiple myeloma according to age and sex (National Cancer Registry, Poland 2010)

wykonać badania wymienione w tabeli III. W przypadku niewykrycia białka monoklonalnego zaleca się wykonanie badań czulszych od klasycznej elektroforezy czyli immunofiksacji, zarówno surowicy jak i moczu, oraz pomiar sFLC.

Rozpoznanie

Dla potwierdzenia rozpoznania szpiczaka plazmocyтового, przy stwierdzeniu piku białka monoklonalnego w wyniku badania elektroforezy, należy wykonać badanie immunofiksacji surowicy i/lub moczu w celu określenia typu białka M [8–10].

Zaleca się ilościową ocenę białka monoklonalnego w surowicy, wykonaną metodą densytometryczną. Ilościowa ocena białka M powinna stanowić podstawę monitorowania choroby. Zaleca się również, zwłaszcza u chorych ze szpiczakiem IgA oraz IgD, ocenę stężenia immunoglobulin [11].



Ryc. 2 – Współczynniki standaryzowane zgonów z powodu szpiczaka plazmocyтового w grupach wiekowych wg płci (Krajowy Rejestr Nowotworów, Polska 2010)

Fig. 2 – Standardized mortality rates for multiple myeloma according to age and sex (National Cancer Registry, Poland 2010)

Tabela III – Badania zalecane podczas diagnostyki szpiczaka plazmocytozowego
Table III – Tests recommended for diagnosis of plasma cell myeloma

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

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

Pomiar stężenia sFLC oraz wyliczenie wskaźnika wolnych łańcuchów (FLCr) jest badaniem zalecanym zwłaszcza u chorych z chorobą łańcucha lekkiego oraz ze szpiczakiem niewydzielającym lub skąpo wydzielającym, gdzie może służyć do monitorowania choroby [12].

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

Zaleca się, obok oceny cytologicznej szpiku, także wykonanie trepanobiopsji (co najmniej 20 mm), z immunohistochemiczną oceną odsetka komórek wykazujących ekspresję CD138 [13, 14]. Klonalność można potwierdzić cytometrią

przepływową, co dodatkowo umożliwi określenie nieprawidłowego fenotypu komórki szpiczakowej [15].

Uszkodzenie narządowe związane ze szpiczakiem plazmocytozowym (*Related Organ or Tissue Impairment; ROTI/CRAB*) stanowiące podstawę rozpoznania szpiczaka objawowego stwierdza się w przypadku obecności co najmniej jednego z wymienionych objawów (Tab. IV), który jest skutkiem klonalnego rozrostu plazmocytozów i tym samym nie może być tłumaczony innym zaburzeniem lub chorobą towarzyszącą [9].

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

Tomografia komputerowa (TK) lub rezonans magnetyczny (NMR) powinny być wykonane w sytuacji dwuznacznych wyników klasycznych rentgenogramów, zwłaszcza gdy dotyczy to miejsc trudnych do obrazowania klasycznymi metodami, czyli mostka, łopatek i żeber.

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

Tabela IV – Kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytozowym (ROTI/CRAB)
Table IV – Organ impairment criteria for plasma cell myeloma (ROTI/CRAB)

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

Tabela V – Kryteria rozpoznania MGUS, szpiczaka bezobjawowego, objawowego oraz odosobnionego
Table V – Diagnostic criteria for MGUS, smoldering myeloma, symptomatic myeloma and solitary myeloma

MGUS	Szpiczak bezobjawowy	Szpiczak objawowy	Szpiczak odosobniony
Białko monoklonalne < 30 g/l	Białko monoklonalne ≥30 g/l	Obecne białko monoklonalne w surowicy i/lub moczu ^{††}	Odosobniony naciek tkanek miękkich lub kości klonalnymi plazmocytami
ORAZ Odsetek klonalnych plazmocytów w szpiku < 10% lub niewielkie nacieczenie w trepanobiopsji [†]	LUB Odsetek klonalnych plazmocytów w szpiku ≥10%	ORAZ Obecne klonalne plazmocyt w szpiku lub biopsji tankowej	ORAZ • Brak nacieku szpiku • Prawidłowe badania obrazowe (poza miejscem pierwotnego nacieku) ^{†††}
Brak CRAB	Brak CRAB	CRAB	Brak CRAB
MGUS (<i>Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance</i>) – gammopatia o monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu. CRAB akronim od pierwszych angielskich liter objawów wynikających z narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytozowym, synonim ROTI (<i>Related Organ or Tissue Impairment</i>). [†] w przypadku braku objawów CRAB oraz niewielkiego stężenia białka M (< 15 g/l) ocena szpiku może być pominięta. ^{††} u około 5% chorych nie można stwierdzić białka monoklonalnego i u tych chorych przy obecności pozostałych kryteriów rozpoznaje się szpiczaka niewydzielającego. ^{†††} RTG kośćca oraz MRI kręgosłupa oraz miednicy.			

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

Badanie scyntygraficzne kości nie jest metodą zalecaną w diagnostyce szpiczaka plazmocytozowego [16].

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

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

Szpiczaka odosobnionego rozpoznaje się na podstawie braku obecności innych (poza miejscem pierwotnym) ognisk szpiczaka [17].

Białaczkę plazmatycznokomórkową zarówno w postaci pierwotnej, jak i wtórnej rozpoznaje się w przypadku stwierdzenia co najmniej 20% krążących plazmocytów we krwi obwodowej lub ich bezwzględnej liczby co najmniej $2 \times 10^9/l$ [18, 19].

Czynniki prognostyczne w szpiczaku plazmocytozowym

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

Tabela VI – Niekorzystne czynniki rokownicze w szpiczaku plazmocytozowym
Table VI – Adverse prognostic factors in plasma cell myeloma

Ogólne	Histologiczne	Biochemiczne	Immunologiczne
Wiek > 65 lat	Plazmoblastyczny i niedojrzały typ rozrostu	Duże stężenie β_2 -mikroglobuliny w surowicy (> 3 mg/l, po uwzględnieniu niewydolności nerek)	Mała ekspresja receptorów CD49e (VLA-5) i CD11a (LFA-1) na powierzchni komórek szpiczakowych
III stadium kliniczne wg Duriego-Salmona lub ISS	Zajęcie szpiku kostnego w postaci litego nacieku	Duże stężenie wolnych łańcuchów w lekkich (sFLC)	Duża ekspresja antygenów CD40 i CD28 na powierzchni komórek szpiczakowych
Zły stan ogólny przed leczeniem		Podwyższone stężenie LDH w surowicy	Obniżenie liczby limfocytów CD4 ⁺
Niewydolność nerek		Podwyższone stężenie IL6 w surowicy	Zwiększenie liczby subpopulacji CD8 ⁺
Klasa IgA łańcucha ciężkiego		Podwyższone stężenie CRP w surowicy > 6 mg/l	Krążące plazmocyt
Łańcuch lekki lambda		Duże stężenie rozpuszczalnej postaci CD56 (NCAM) w surowicy	

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

Stadium I (mała masa nowotworu)	stężenie Hb > 10 g/dl (6,205 mmol/l) stężenie białka monoklonalnego M: IgG < 50 g/l stężenie białka monoklonalnego M: IgA < 30 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 < 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) obecny przynajmniej jeden z następujących parametrów	stężenie Hb < 8,5 g/dl (5,27 mmol/l) stężenie białka monoklonalnego M: IgG > 70 g/l stężenie białka monoklonalnego M: 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 VIII – Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytozy (ISS)
Table VIII – International staging system for plasma cell myeloma (ISS)

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

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

Zespół badaczy związanych z Międzynarodową Grupą Roboczą ds. Szpiczaka (IMWG; *International Myeloma Working Group*) nadal zaleca stosowanie w codziennej praktyce klinicznej, jako kryterium prognostycznego, klasyfikacji zaawansowania szpiczaka plazmocytozy wg Duriego i Salmona z roku 1975 [9, 20, 21]. Klasyfikacja ta ocenia masę nowotworu, w oparciu o badanie stężenia hemoglobiny, wapnia, białka monoklonalnego w surowicy i zmiany osteolityczne w kościach (Tab. VII).

IMWG zaleca również stosowanie Międzynarodowej Klasyfikacji Prognostycznej (ISS; *International Staging System*) wprowadzonej w roku 2003 [9]. Klasyfikacja uwzględnia stężenie β_2 -mikroglobuliny (β_2 -M) i albuminy w surowicy (Tab. VIII).

W ostatnich latach za mającą największe znaczenie rokownicze w szpiczaku plazmocytozy uważa się ocenę zaburzeń cytogenetycznych. Podstawowy podział szpiczaka definiuje dwie jego główne postaci: hiperdiploidalną i niehiperdiploidalną. Postać hiperdiploidalna, cechująca się obecnością trisomii niektórych chromosomów, wykazuje bardziej indolentny przebieg. Postać niehiperdiploidalna obejmuje przypadki charakteryzujące się zwykle agresywniejszym przebiegiem choroby i obecnością translokacji IGH. Do najważniejszych translokacji z zaangażowaniem genu IGH należą: t(11;14), t(4;14) i t(14;16). Progresja szpiczaka w obu postaciach wiąże się z pojawianiem się nowych aberracji genetycznych, takich jak delecje chromosomów 13q i 17p oraz zaburzenia chromosomu 1 (delecja 1p i amplifikacja 1q). W oparciu o stwierdzone zmiany cytogenetyczne grupa francuskich badaczy przy *Intergroupe Francophone du Myélome (IFM)* podzieliła chorych na MM na 3 grupy ryzyka: dużego, pośredniego i małego (Tab. IX) [22]. Podobnie badacze amerykańscy z *Mayo Clinic* wprowadzili trzy grupy ryzyka: wysokie, pośrednie i standardowe (Tab. IX) [23].

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

Duże ryzyko	Pośrednie ryzyko	Małe ryzyko
niekorzystna sygnatura w met. GEP [*] del 17p; t(14;16) met. FISH; t(14;20)	del (13) met. cytogenetyczną hipodiploidia; t(4;14) met. FISH PCLI ≥ 3% ^{**}	t(11;14); *** t(6;14) hiperdiploidia

^{*} GEP – badanie profilu ekspresji genów.

^{**} PCLI – (*plasma cell labeling index*) indeks znakowania plazmocytozy (tylko w modelu mSMART).

^{***} t (11,14) występuje częściej w białaczce plazmocytozy.

W ostatnim okresie Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka połączyła rokowanie związane z ISS z badaniem FISH i zaproponowano nowy system rokowniczy iFISH [24]. Badacze francuscy zaproponowali też nowy model prognostyczny uwzględniający 4 parametry: obecność del17p, t(4;14), 1q oraz wartość β_2 -mikroglobuliny. Pacjenci, którzy mają prawidłowe wartości β_2 -mikroglobuliny, nie mają zaburzeń del17p lub t(4;14) oraz 1q, żyją najdłużej; 4-letnie przeżycie w tej grupie chorych wynosi 77%. W grupie najgorzej rokującej, tj.: u chorych, którzy mają wartości β_2 -mikroglobuliny powyżej 5,5 mg/l i obecność del17p lub t(4;14) lub 1q, przeżycie 4-letnie przeżycie wynosi jedynie 18%.

W chwili obecnej do standardu postępowania w szpiczaku plazmocytowym należy ocena wskaźników prognostycznych biochemicznych, fenotypowych i cytogenetycznych. Najważniejszym klinicznym czynnikiem prognostycznym jest odpowiedź po leczeniu indukcyjnym [25].

Ocena odpowiedzi na leczenie

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

- hiperkalcemia ([C] Calcium elevation) – normalizacja
- niewydolność nerek ([R] Renal insufficiency) – normalizacja/poprawa
- niedokrwistość ([A] Anemia) – normalizacja/poprawa
- choroba kostna ([B] Bone disease) – brak progresji,

oraz redukcja monoklonalnych plazmocytołów w szpiku/ zmniejszenie rozmiarów guza plazmocytoła z towarzyszącą redukcją ilości białka M w surowicy i moczu (pod warunkiem możliwości pomiaru ilościowego białka M metodą elektroforezy lub immunofiksacji, gdy w surowicy początkowe stężenie ≥ 10 g/l, a w moczu wydalanie ≥ 200 mg/24 h obliczane na podstawie próbki z moczu zagęszczonego). W codziennej praktyce stosuje się powszechnie następujące kryteria kliniczne remisji całkowitej („CR kliniczna”):

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

Zaostrzone kryteria CR wprowadziły pojęcie rygorystycznej remisji całkowitej (sCR; stringent CR).

Dla ułatwienia precyzyjnej oceny skuteczności prowadzonej terapii zaleca się dokonywanie oceny odpowiedzi szpiczaka mnogiego na leczenie wg ujednoliconych kryteriów przyjętych przez International Myeloma Working Group (IMWG) opisujących następujące kategorie odpowiedzi [10, 26]:

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

Tabela X – Definicje odpowiedzi na leczenie wg IMWG dla postaci wydzielających szpiczaka
Table X – 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 plazmocytoła 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)
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 plazmocytoła 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 do najlepszej odpowiedzi	<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 plazmocytoła 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 XI – Definicje odpowiedzi na leczenie wg IMWG dla choroby łańcuchów lekkich
Table XI – 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% plazmocytów w szpiku (biopsja 1x) • całkowite zniknięcie guzów plazmocytoza 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% plazmocytów w szpiku (biopsja 1x) • całkowite zniknięcie guzów plazmocytoza 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 plazmocytoza w tk. miękkich

Szczegółowe kryteria odpowiedzi wg IMWG umieszczono w tabeli X.

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 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 XI.

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 i VGPR, możliwe jest więc stosowanie jedynie pojęcia odpowiedzi częściowej PR:

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

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

Leczenie szpiczaka plazmocytozy

Wprowadzenie

Postęp, który obserwujemy w ostatnich kilkunastu latach w leczeniu szpiczaka plazmocytozy, zawdzięczamy zarówno wprowadzeniu nowych leków, jak i lepszemu poznaniu biologii tej choroby i zidentyfikowaniu czynników rokowniczych. Mimo tych znaczących postępów choroba ta nadal pozostaje nieuleczalna, chociaż mediana czasu przeżycia wydłużyła się i u chorych poniżej 55. roku życia i wynosi powyżej 50 miesięcy (w zależności od czynników ryzyka i stadium zaawansowania). Szpiczak wykazuje wspólną charakterystykę histologiczną, ale niezwykłą złożoność genomową. Wprowadzenie nowych metod diagnostycznych, jak

Tabela XII – Definicje nawrotu szpiczaka wg IMWG
Table XII – 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 (<i>relapsed and refractory myeloma</i>)
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 plazmocytów w szpiku > 5% (dla innych kategorii nawrotu wymagane minimum 10%, podobnie jak w progresji) • wystąpienie jakiegokolwiek innego objawu progresji (np. nowy plazmocytoza, nowe ognisko osteolizy, hiperkalcemia) • nawrotowy i oporny szpiczak (<i>relapsed and refractory myeloma</i>) • nawrót choroby w czasie terapii ratunkowej • progresja w ciągu 60 dni od ostatniego leczenia
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 plazmocytozy • znamienne powiększenie rozmiarów istniejących plazmocytoza 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 +]

FISH, spektralne fenotypowanie, porównawcza hybrydyzacja genomowa czy polimorfizm pojedynczych genów i ekspresja profilu genów umożliwiło zbadanie molekularnej różnorodności w szpiczaku. Jednak opracowane w pod kątem określonego celu molekularnego nowe leki dotychczas nie przyniosły spektakularnych wyników leczenia w postaci znacznego wydłużenia całkowitego przeżycia (OS; *overall survival*). Wynikać to może z efektu niestabilności genetycznej charakterystycznej dla komórki nowotworowej, która często znajduje obejście zablokowanego szlaku przeżycia. Poza tym istnieją ogromne trudności w skoordynowaniu w zintegrowany system wielu informacji o różnym patomechanizmie, dlatego wydaje się nieprawdopodobne, aby zablokowanie pojedynczego szlaku mogło doprowadzić do sukcesu terapeutycznego. Wykrycie w ostatnim okresie subklonów komórek szpiczakowych o różnej wrażliwości na chemioterapię będzie wymagało zmiany strategii terapeutycznej [27].

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

Kategoryzacja chorych

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

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

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

Można spodziewać się, że na bazie nowych leków zostanie wypracowana strategia leczenia, która również u pierwszej kategorii chorych zaowocuje lepszymi wynikami niż strategię obejmujące melfalan w dużych dawkach i *autoSCT*, co w przyszłości doprowadzi do ograniczenia tej

metody leczenia. Obecnie jednak nowe leki są stosowane komplementarnie, a nie zastępczo w stosunku do dużych dawek melfalanu i *autoSCT*.

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

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

Talidomid (TAL)

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

Poza efektem antyangiogennym talidomid moduluje cząsteczki adhezyjne na powierzchni komórek szpiczaka i komórek mikrośrodowiska szpiku. Zwiększa także odsetki komórek T, NK i NKT. Wykazano, że talidomid indukuje apoptozę komórek szpiczaka i zatrzymuje komórki w fazie G₁. Jednak mimo wielu prac, mechanizm działania przeciw-szpiczakowego talidomidu nie jest do końca poznany. W roku 2010 badacze japońscy zidentyfikowali białko odpowiedzialne za teratogenne działanie talidomidu, o nazwie cereblon (CRBN) [28]. Białko to tworzy kompleks z innymi cząsteczkami (DDB, Cu14A i Roc 1). Utworzony kompleks o aktywności E3 ubikwitynowej ligazy jest konieczny dla ekspresji fibroblastycznego czynnika wzrostu (FGF 8), a ten z kolei jest kluczowym regulatorem wzrostu kończyn w życiu płodowym. Talidomid, łącząc się z dzikim typem cereblonu, hamuje tworzenie E3 ubiquitynowej ligazy i rozregulowuje FGF 8, co powoduje zatrzymanie wzrostu kończyn. W tabeli XIII przedstawiono opisane dotychczas mechanizmy działania.

Sześć randomizowanych, prospektywnych badań wykazało, że talidomid w połączeniu z melfalanem i prednizonem (MPT – melfalan, prednizon, talidomid) wydłuża znacząco czas do progresji choroby (PSF; *progression free survival*),

Tabela XIII – Mechanizm działania talidomidu
Table XIII – Mechanisms of thalidomide action

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

Tabela XIV – Najczęściej występujące objawy niepożądane występujące w czasie leczenia talidomidem w połączeniu z deksametazonem
Table XIV – Most common adverse reactions observed in patients treated by thalidomide plus dexamethasone

Objawy niepożądane	Odsetek występowania wg WHO stopień 3.–4.
Szpik/krew	
Hg ↓	30
WBC ↓	1
PLT ↓	4
Przewód pokarmowy	
zaparcia	8
nudności	5
wymioty	2
biegunka	1
Układ nerwowy	
neuropatia sensoryczna	4
splątanie	9
drżenie	1
depresja	2
neuropatia motoryczna	8
Układ krążenia	
obrzęk	6
zakrzepy/zatory	20
niedociśnienie/nadciśnienie	10
Zaburzenia elektrolitowe	39
hiperglikemia	18
hipokalcemia	15
hiponatremia	12
hipokaliemia	5
hiperkaliemia	3
Inne rzadziej występujące objawy to bóle kostne, bóle głowy, bóle mięśni, wysypka skórna, uszkodzenie wątroby, zwiększenie stężenia kreatyniny, infekcje.	

a 3 z tych badań wykazały również wydłużenie OS [29–34]. Schemat MPT stał się standardem leczenia chorych niebędących kandydatami do autoSCT. W tabeli XIV przedstawiono najczęściej występujące objawy niepożądane w czasie terapii talidomidem.

Talidomid jest substancją czynną o znanym działaniu teratogennym u ludzi, powodująca ciężkie, zagrażające życiu wady wrodzone. Aby uniknąć teratogennego efektu na płód, lek ten nie może być przyjmowany przez kobiety w ciąży, a kobiety w wieku rozrodczym powinny 24 godziny przed rozpoczęciem leczenia wykonać test ciążowy, który należy powtarzać co 4 tygodnie, mimo konieczności równoległego stosowania leków antykoncepcyjnych. Jeśli kobieta deklaruje pisemnie całkowitą abstynencję seksualną, to stosowanie leków antykoncepcyjnych nie jest konieczne. Należy podkreślić, że nawet 1 tabletkę może powodować ciężkie defekty rozwojowe u płodu. Lekarz ordynujący talidomid musi stosować się do programu bezpieczeństwa podawania tego leku. Nie można stosować talidomidu (i lenalidomidu) u chorych w wieku rozrodczym, jeśli nie zostały spełnione wszystkie z poniższych warunków:

- pacjentka rozumie oczekiwane ryzyko teratogenności dla nienarodzonego dziecka,
- pacjentka rozumie konieczność stosowania skutecznej antykoncepcji bez przerwy przez 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, przez cały okres trwania leczenia i przez 4 tygodnie po zakończeniu leczenia,

- nawet jeśli u kobiety w wieku rozrodczym wystąpi brak menstruacji, musi ona przestrzegać wszystkich zaleceń dotyczących skutecznej antykoncepcji,
- pacjentka jest w stanie stosować i przestrzegać skutecznych metod antykoncepcji,
- pacjentka została poinformowana i zrozumiała potencjalne następstwa ciąży oraz konieczność natychmiastowej konsultacji w przypadku podejrzenia zajścia w ciążę,
- pacjentka rozumie potrzebę rozpoczęcia leczenia zaraz po wydaniu talidomidu, poprzedzonym uzyskaniem ujemnego wyniku testu ciążowego,
- pacjentka rozumie potrzebę i zgadza się na wykonywanie testów ciążowych co 4 tygodnie, z wyjątkiem przypadków potwierdzonej sterylizacji przez podwiązanie jajowodów,
- pacjentka potwierdza, że rozumie zagrożenia i niezbędne środki ostrożności związane ze stosowaniem talidomidu lub lenalidomidu.

Z uwagi na to, że talidomid przechodzi do nasienia, mężczyźni zażywający ten lek muszą używać prezerwatywy lub stosować całkowitą abstynencję seksualną.

Lenalidomid

Lenalidomid jest nowszym analogiem talidomidu, który wykazuje silniejsze działanie przeciwszpiczakowe od leku macierzystego, przy znacznie mniejszym działaniu toksycznym niż talidomid. Jednak z uwagi na zbliżoną budowę do talidomidu ma również działanie toksyczne na płód u małą, dlatego konieczne jest zachowanie zasad bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu opisanych szczegółowo w charakterystyce produktu leczniczego. Wszystkie pacjentki muszą spełniać powyżej wymienione dla talidomidu warunki programu zapobiegania ciąży, chyba że istnieją wiarygodne dowody, że pacjentka nie może zajść w ciążę.

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

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

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

W roku 2006 FDA i w roku 2007 EMA dopuściły lenalidomid do leczenia nawrotowych/opornych na wcześniejsze leczenie postaci szpiczaka. W Polsce lenalidomid dostępny jest dla chorych w ramach tzw. chemioterapii niestandardowej refundowanej przez NFZ u chorych z oporną/nawrotową postacią szpiczaka. W lutym tego roku został dopuszczony

do leczenia chorych z oporną postacią choroby, którzy otrzymywali wcześniej lenalidomid i bortezomib, nowy analog talidomidu – pomalidomid.

Wszystkie wyżej wymienione leki immunomodulujące wymagają do swej czynności ekspresji celebryonu. Wydaje się, że ekspresja tego białka wiąże się z dobrą odpowiedzią na leczenie, podczas gdy brak lub śladową ekspresję obserwuje się u chorych opornych na leki immunomodulujące.

Bortezomib

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

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

Bortezomib jest stosowany zarówno u chorych młodszych przed planowaną chemioterapią dużymi dawkami melfalanu i autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych, jak i u starszych chorych niekwalifikujących się do tej procedury. W przeciwieństwie do talidomidu i lenalidomidu stosowanie bortezomibu nie jest związane z ryzykiem powikłań zakrzepowych.

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

W największym randomizowanym badaniu VISTA (*Velcade As Initial Standard Therapy In Multiple Myeloma*) obejmującym 655 chorych w starszym wieku, którzy nie kwalifikowali się do autoSCT, zastosowano bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (VMP – Velcade, melfalan, prednizon) [35]. Wykonana po 5 latach aktualizacja tego badania wykazała wydłużenie mediany OS o 13,3 miesiąca w porównaniu z grupą leczoną MP. Schemat VMP jest obok MPT standardem leczenia chorych niekwalifikujących się do autoSCT.

W Polsce leczenie bortezomibem jest finansowane w ramach programu terapeutycznego NFZ dla chorych nowo zdiagnozowanych niekwalifikujących się do autoSCT, którzy spełniają przynajmniej jedno z trzech kryteriów: niewydolność nerek z klirensiem kreatyniny < 60 ml/min, przynajmniej jeden z niekorzystnych czynników cytogenetycznych: t(4;14), t(14;16), delecja 17p, wiek ≥ 75 lat. Bortezomib może być również stosowany u chorych, u których wystąpiła oporność na leczenie bądź nawrót choroby wg warunków opisanych w programie lekowym NFZ. Możliwe jest także powtórne zastosowanie bortezomibu, jeśli we wcześniejszym podaniu bortezomibu chorzy uzyskali co najmniej częściową odpowiedź na ten lek.

Karfilzomib

Karfilzomib jest nowym, drugiej generacji, selektywnym, nieodwracalnym inhibitorem proteasomu, który został

dopuszczony do leczenia opornych/nawrotowych postaci szpiczaka przez amerykańską agencję FDA (*Food and Drug Administration*) w lipcu 2012 r. Lek ten przełamuje częściowo oporność na leczenie bortezomibem, wykazuje również dużą aktywność w leczeniu pierwszoliniowym [36].

Karfilzomib blokuje trzy główne aktywności kataliczne proteasomu: chymotrypsyno-, trypsyno- i kaspazopodobną. Karfilzomib, tak jak bortezomib, hamuje aktywność jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF-κB przez zahamowanie degradacji jego inhibitora I-κB. Inhibitory proteasomu stabilizują białko supresorowe nowotworu p53 i wpływają stymulująco na proapoptyczne białka rodziny BCL2. Wykazują również hamujący wpływ na cykl komórkowy. Nowotworowe plazmocyty wytwarzają wiele nieprawidłowo złożonych białek, które nie mogą być degradowane w wyniku zahamowania czynności proteasomu przez inhibitory proteasomu, co prowadzi w konsekwencji do stresu wewnątrz cytokomórkowego, a następnie śmierci komórki.

Karfilzomib był zaprojektowany w celu zmniejszenia toksyczności bortezomibu, przede wszystkim neurotoksyczności oraz przełamania oporności na leczenie bortezomibem [37].

W pierwszym badaniu PX-171-001 chorzy otrzymywali karfilzomib dożylnie w dawce 1,2 do 20 mg/m², w dniach 1.–5. w 14-dniowym cyklu. Następnie zmodyfikowano schemat, podając lek w dniach 1., 2., 8., 9., 15., 16. w cyklu 28-dniowym w dawkach 1,2 do 27 mg/m². W kolejnym badaniu PX-171-003 oceniono skuteczność karfilzomibu u chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie bortezomibem i leczeni byli przynajmniej jednym lekiem immunomodulującym. Karfilzomib podawano jako monoterapię w dawce 20 mg/m² w dniach 1., 2., 8., 9., 15. i 16. cyklu 28-dniowego. Po pierwszym cyklu odpowiedź częściową lub lepszą uzyskano u 13%, a dalsze 13% uzyskało minimalną odpowiedź. Badanie PX-171-003-A objęło 257 chorych, u których zwiększono dawkę karfilzomibu do 27 mg/m² po pierwszym cyklu [38]. Chorzy uprzednio otrzymali kilka linii terapii (mediana 5), w tym leczenie bortezomibem i lekami immunomodulującymi. Całkowitą odpowiedź obserwowano u 24% chorych, a u 12% minimalną. Odpowiedzi były trwałe i czas do następnej kuracji wyniósł 7,4 miesiąca. To badanie stało się podstawą rejestracji karfilzomibu w lipcu 2012 r. przez FDA [39].

W podgrupach analizowano wpływ leczenia karfilzomibem u chorych z niekorzystnymi czynnikami genetycznymi i nie obserwowano wyraźnej różnicy wobec grup bez tych czynników. Podobnie jak bortezomib, karfilzomib nie wymaga redukcji dawki u chorych z niewydolnością nerek. Karfilzomib w schematach skojarzonych z lenalidomidem i deksametazonem wykazuje skuteczność u 75% chorych, niezależnie od czynników cytogenetycznych, stadium ISS i uprzednich terapii.

Leczenie pierwszoliniowe indukcyjne

Celem leczenia pierwszej linii, zwanego też indukującym, jest uzyskanie całkowitej remisji choroby, a jeżeli nie jest to możliwe, to uzyskanie przynajmniej remisji częściowej oraz redukcji białka monoklonalnego (białko M) w surowicy krwi

Tabela XV – Schematy leczenia osób niekwalifikujących się do transplantacji
Table XV – Regimens for transplant ineligible patients

	Dawka	Droga podania	Dzień podania	Uwagi
MPT				
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	
VMP				
Melfalan	9 mg/m ²	p.o.	1-4	Cykle powtarzane co 4 tygodnie (6-12 cykli)
Prednizon	60 mg/m ²	p.o.	1-4	
Bortezomib	1,3 mg/m ²	i.v.	1., 4., 8., 11., 22., 25., 29., 32. (w cyklach 1-4) 1., 8., 22., 29. (w cyklach 5-9)	

i w moczu o co najmniej 50%, przy jednoczesnym braku progresji zmian kostnych.

Chorzy niekwalifikujący się do autoSCT

Leczenie w tej grupie chorych bazuje na dwóch schematach leczniczych MPT i VMP, które zestawiono w tabeli XV. Kryteria do leczenia chorych układem VMP w programie NFZ podano wyżej, a pozostali chorzy kwalifikowani są do leczenia MPT. Jeśli są przeciwwskazania do talidomidu, to można podawać sam schemat MP.

Chorzy kwalifikujący się do autoSCT

W grupie chorych standardowego ryzyka cytogenetycznego (75% chorych), którzy są kandydatami do melfalanu w dużych dawkach, zalecanym protokołem indukcyjnym w Polsce jest układ CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon) (Tab. XVI).

Większy odsetek odpowiedzi, w tym CR i VGPR, można uzyskać, stosując schematy skojarzone z bortezomibem, takie jak VCD (Velcade, cyklofosfamid, deksametazon) czy VTD (Velcade, talidomid, deksametazon).

Transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych. Terapia mieloablacyjna (HDT) połączona z transplantacją komórek krwiotwórczych (SCT)

Terapia mieloablacyjna (HDT) połączona z transplantacją autologicznych komórek krwiotwórczych (autoSCT) pozostaje

metodą leczenia z wyboru u chorych spełniających określone kryteria kwalifikacji [39-41].

Zasady ogólne:

- Kwalifikacja chorych:
 - wiek do 65.-70. rż. z uwzględnieniem „wieku biologicznego”,
 - dobry stan biologiczny, z zachowaną zdolnością do samodzielnego życia (*go-go*),
 - wrażliwość na chemioterapię (w leczeniu indukującym osiągnięto co najmniej odpowiedź częściową).
- Chorzy w wieku 65.-70. rż. oraz młodsi z istotnymi obciążeniami powinni być kwalifikowani do kondycjonowania średnimi dawkami melfalanu 100-140 mg/m² o zredukowanej toksyczności.
- Transplantacja „tandemowa” – powtórzenie autoSCT w okresie do 6 miesięcy – kwalifikuje się chorych, u których po pierwszym autoSCT nie uzyskano CR (tyko w tej grupie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia).
- Kwalifikacja chorych z nawrotem po autoSCT – wg zasad jak wyżej.

Mobilizacja

Celem procedury mobilizacji jest uzyskanie krwiotwórczych komórek macierzystych w ilości przynajmniej 2×10^6 kom. CD34⁺/kg mc. plus preparat ratunkowy, optymalnie $4-6 \times 10^6$ kom. CD34⁺/kg mc. na jedno przeszczepienie. Pozyskiwanie autologicznych komórek macierzystych do autoSCT powinno odbyć się przed podawaniem melfalanu, który upośledza zdolność mobilizacji komórek krwiotwórczych.

Tabela XVI – Schemat trójlekowy CTD wg Polskiej Grupy Szpiczakowej
Table XVI – CTD scheme by Polish Myeloma Study Group

Lek	Dawkowanie	Droga podania	Dzień podania	Uwagi
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.

Tabela XVII – Schematy mobilizacyjne
Table XVII – Mobilization protocols

Lek	Dawkowanie i droga podania		Dzień stosowania	Uwagi
Cyklofosfamid				
Cyklofosfamid	1,5–4,0 g/m ² /d	i.v.	1	wlew 60 min, 500 ml 0,9% NaCl podzielone na 4 dawki 0, 4., 8., 12. godz. po CPA
Mesna	1,2–3,2 g/m ² /d	i.v.	1.	
G-CSF	10 µg/kg/d	i.v. lub s.c.	od +5. dnia do aferezy	
Etopozyd				
Etopozyd	0,8 g/m ² /d w dawkach podzielonych	i.v.	1., 2.	łącznie 1,6 g/m ²
Metylprednizolon	40 mg/m ² /d	i.v.	1., 2.	
G-CSF	10 µg/kg/d	i.v. lub s.c.	od +5. dnia do aferezy	
Arabinozyd cytozynowy				
Ara-C	400 mg/m ² co 12 h	i.v.	1., 2., 3.	łącznie 2,4 g/m ²
G-CSF	5 µg/kg/d	i.v. lub s.c.	od +4. dnia do aferezy	

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

Jeżeli w indukcji stosowano cyklofosfamid, preferowane są schematy mobilizacyjne bez tego cytostatyku. Wg doświadczeń ośrodków PGSz, optymalną wydajność mobilizacji i bezpieczeństwo uzyskuje się przy zastosowaniu mobilizacji etopozydem, ale należy mieć na uwadze jego potencjalną leukemogenność. Bardzo dobrą tolerancję obserwuje się również po zastosowaniu arabinozydu cytozynowego. W tabeli XVII przedstawiono standardowe schematy stosowane w mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych.

Alternatywą, zwłaszcza dla chorych z nieskuteczną mobilizacją, jest G-CSF 10 µg/kg mc. + pleryksafor 240 µg/kg/dz. (od dnia +4. stosowania G-CSF).

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

Transplantacja autologiczna (autoSCT)

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

Przed przystąpieniem do leczenia mieloablacyjnego zaleca się wykonanie oceny choroby resztkowej metodą cytometryczną lub molekularną. Ponowną ocenę choroby resztkowej wykonuje się w dniu +100 po autoSCT. W tabeli XVIII przedstawiono schematy kondycjonowania i przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

Transplantacja allogeniczna (alloSCT)

Transplantacja allogeniczna jest jedyną metodą pozwalającą na wyleczenie ze szpiczaka plazmocytozowego, dzięki istnieniu mechanizmu przeszczep–przeciwno–szpiczakowi (GvM; *graft versus myeloma*). Podstawowym ograniczeniem metody jest wysoka śmiertelność związana z przeszczepieniem sięgająca 30% po kondycjonowaniu mieloablacyjnym. Obecnie proponuje się kondycjonowanie

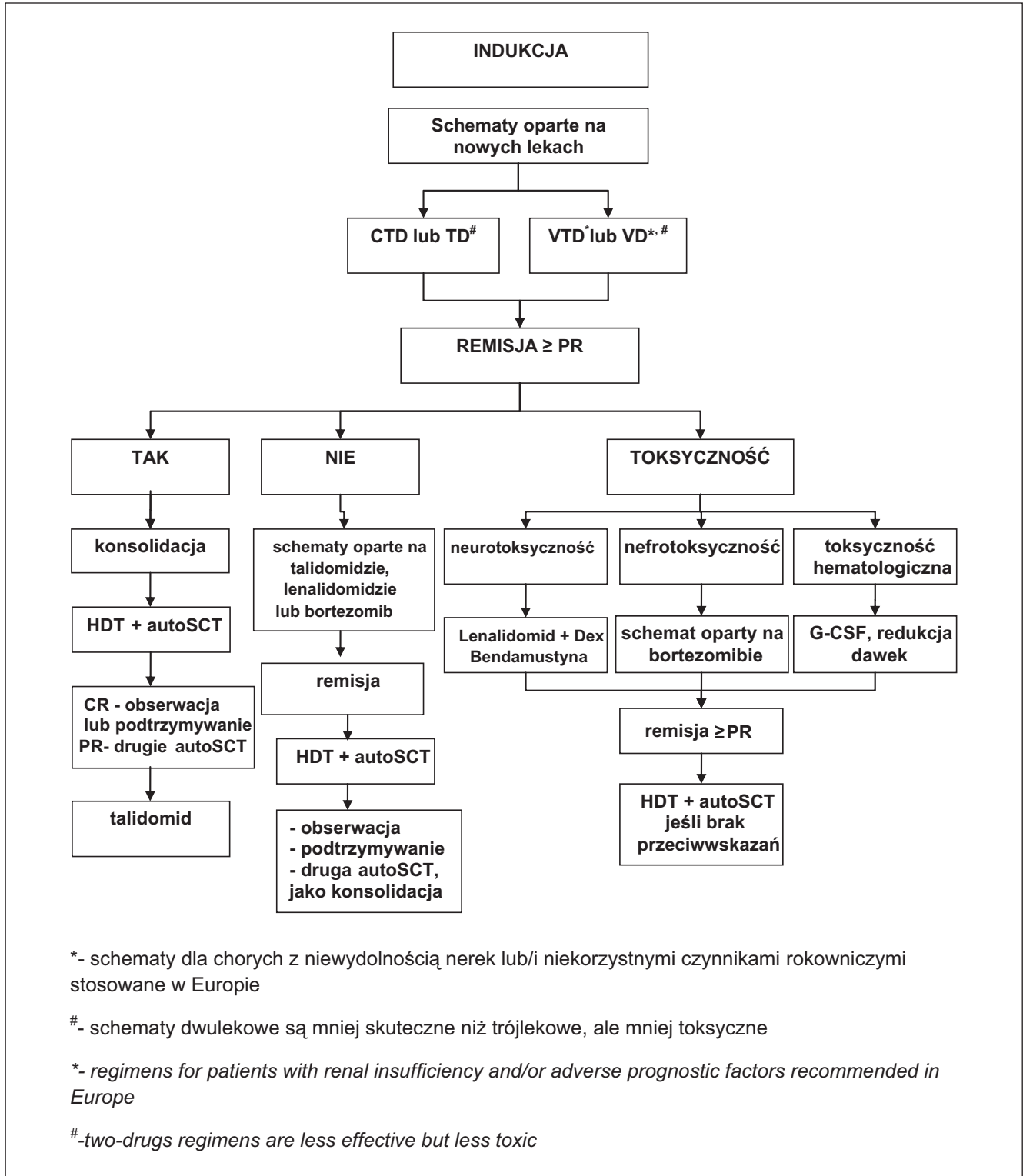
Tabela XVIII – Schematy kondycjonowania
Table XVIII – Conditioning regimens

Lek	Dawkowanie	Droga podania	Dzień
Melfalan			
Melfalan	140–200 mg/m ²	i.v.	-2
Przeszczepienie komórek hematopoetycznych		i.v.	0
G-CSF	5 µg/kg/d	i.v. lub s.c.	+2 do regeneracji
Busulfan + Melfalan (BuMel)			
Busulfan	0,8 mg/kg x 16 dawek co 6 godzin	i.v. wlew 2-godz	-7 do -4
Melfalan	140 mg/m ²	i.v.	-2
Przeszczepienie komórek hematopoetycznych		i.v.	0
G-CSF	5 µg/kg/d	i.v. lub s.c.	+2 do regeneracji
Bortezomib + Melfalan (BorMel)			
Bortezomib	1 mg/m ²	i.v.	-6, -3, +1, +4
Melfalan	140–200 mg/m ²	i.v.	-2
Przeszczepienie komórek hematopoetycznych		i.v.	0
G-CSF	5 µg/kg/d	i.v. lub s.c.	+2 do regeneracji

o zredukowanej intensywności (RIC-alloSCT; *reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation*) oparte np. na skojarzeniu fludarabiny i melfalanu, poprzedzone konsolidacją autoSCT, niemniej wobec wysokiego ryzyka transplantacja allogeniczna powinna być stosowana

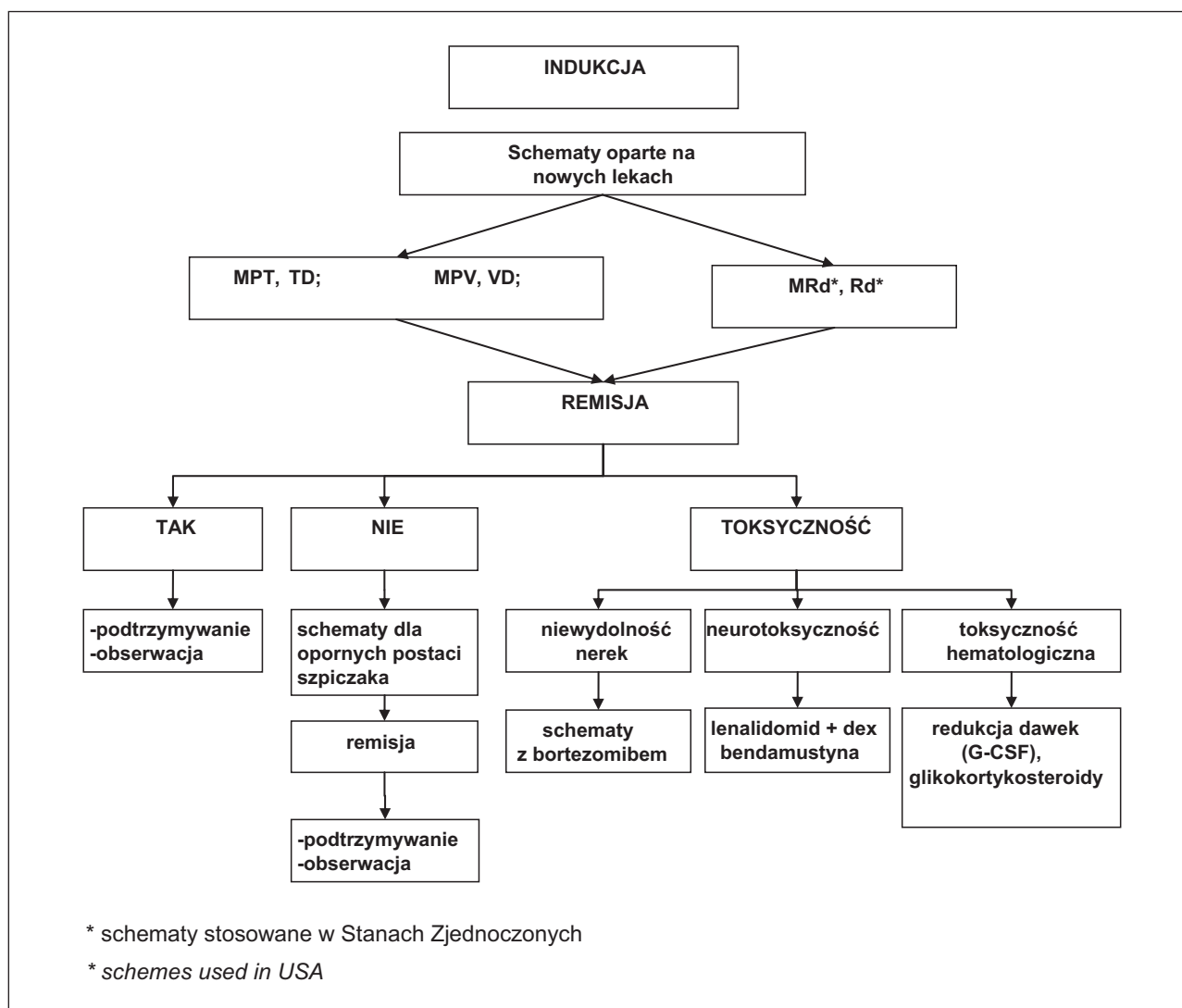
w szczególnych przypadkach i w ramach kontrolowanych prób klinicznych [42].

Kwalifikację do transplantacji allogenicznej można rozważyć u mających optymalnego dawcę, młodszych biologicznie chorych z niższymi wskaźnikami wysokiego ryzyka:



Ryc. 3 – Algorytm postępowania terapeutycznego u chorych kwalifikujących się do chemioterapii dużymi dawkami (HDT) i autoSCT

Fig. 3 – Treatment algorithm for patients eligible for high-dose therapy (HDT) and autoSCT



Ryc. 4 – Algorytm postępowania leczniczego u chorych niekwalifikujących się do HDT i autoSCT
Fig. 4 – Treatment algorithm for patients not eligible for high-dose therapy (HDT) and autoSCT

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

Podsumowanie

- U chorych < 70. rż. należy rozważyć możliwość wysokodawkowanej chemioterapii połączonej z autoSCT (Ryc. 3).
- W zależności od doświadczeń ośrodka do rozważenia transplantacja tandemowa w przypadku nieuzyskania całkowitej remisji (dot. zarówno VGPR, jak i PR).
- Pozyskiwanie autologicznych komórek macierzystych do autoSCT powinno odbyć się przed leczeniem melfalanem.
- Uznaje się przewagę autotransplantacji komórek macierzystych izolowanych z krwi nad pochodzącymi ze szpiku

(szybsza regeneracja szpiku i mniejsze zanieczyszczenie komórkami nowotworowymi).

- Allogeniczna transplantacja szpiku jest metodą leczniczą zalecaną w szczególnych przypadkach z uwagi na dużą śmiertelność okołoprzeszczepową sięgającą 15–30%.

Leczenie indukcyjne chorych niekwalifikujących się do procedury transplantacji

W tabeli XV przedstawiono schematy leczenia indukującego chorych, którzy nie są kandydatami do transplantacji. Algorytm postępowania z chorymi niekwalifikującymi się do autoSCT przedstawia Ryc. 4.

U chorych tych możemy stosować również schematy skojarzone zawierające talidomid np.: CTD (Tab. XVI) lub bortezomib (Tab. XIX) np.: VCD, VD [43, 44], a u chorych

Tabela XIX – Schematy lecznicze skojarzone z bortezomibem
Table XIX – Treatment schemes based on bortezomib

	Dawka	Droga podania	Dzień podania	Uwagi
Schemat VD				
Bortezomib (V)	1,3 mg/m ² /d	i.v.	1., 4., 8., 11.	Cykle 3-tygodniowe, do 6-8 cykli
Deksametazon	20-40 mg/d	i.v.	1.-4., 9.-12., 17.-20.	
Schemat VT				
Bortezomib (V)	1 mg/m ² /d	i.v.	1., 4., 8., 11.	Cykle 3-tygodniowe do momentu wystąpienia objawów nietolerancji lub progresji choroby
Talidomid	50-200 mg/d	p.o.	à la longue	
Schemat PAD				
Bortezomib (P)	1,3 mg/m ² /d	i.v.	1., 4., 8., 11.	Cykle 3-tygodniowe
Doksorubicyna (A)	4,5-9 mg/m ²	i.v.	1.-4.	
Deksametazon	20-40 mg/m ² /d	p.o.	1.-4., 8.-11., 15.-18.	
Schemat VTD				
Bortezomib (V)	1,3 mg/m ² /d	i.v.	1., 8., 15., 22.	Cykle powtarzane co 28 dni
Talidomid	100-200 mg/d	p.o.	à la longue	
Deksametazon	40 mg/24 h	p.o.	1., 8., 15., 22.	
Schemat VMP				
Bortezomib (V)	1,3 mg/m ² /d	i.v.	1., 4., 8., 11., 15., 22., 25., 29., 32.	Cykle 1-4. co 6 tyg.; w kolejnych można zmodyfikować wielkość dawki lub opóźnić dawkowanie leku, zależnie od toksyczności
			1., 8., 22., 29.	
Melfalan	9 mg/m ²	p.o.	1.-4.	Cykle 5-9. co 6 tyg.; w kolejnych można zmodyfikować wielkość dawki lub opóźnić dawkowanie leku, zależnie od toksyczności
Prednizon	60 mg/m ²	p.o.	1.-4.	
Schemat CVD				
Cyklofosfamid	500 mg/m ² lub 625 mg/m ²	i.v. lub p.o.	1., 15.	Cykle powtarzane co 28 dni
Bortezomib (V)	1,3 mg/m ² /d	i.v.	1., 4., 8., 11.	
Deksametazon	20-40 mg/d	p.o.	1., 8., 15., 22.	
Przy stosowaniu bortezomibu zaleca się podawanie profilaktyczne:				
✓ kotrimoksazolu – 1 tabl. – 480 mg				
✓ acyklowiru – 200 mg 1 x dziennie				
✓ Flukonazolu – 100 mg				

Tabela XX – Schematy złożone oparte na nowych lekach
Table XX – Treatment schemes based on new-action drugs

	Dawka	Droga podania	Dzień podania	Uwagi
Schemat TD				
Talidomid	50-100 mg/d	p.o.	à la longue	Cykle powtarzane co miesiąc
Deksametazon	40 mg/d	i.v.	1.-4.	
Schemat VD				
Bortezomib (V)	1,3 mg/m ² /d	i.v.	1., 8., 15., 22.	Cykle powtarzane co miesiąc
Deksametazon	40 mg/d	p.o.	1., 8., 15., 22.	
Schemat RD*				
Lenalidomid (R)	25 mg/d	p.o.	1.-21.	Cykle 28-dniowe
Deksametazon	40 mg/d	p.o.	1.-4., 9.-12., 17.-20.	
			lub 1., 8., 15., 22.	W pozostałych cyklach
* Schemat stosowany w I linii leczenia w St. Zjednoczonych, a w Polsce w II linii.				

w wieku powyżej 75. roku życia schematy dwulekowe przedstawione w tabeli XX.

Leczenie podtrzymujące remisję

Zastosowanie nowych leków w terapii podtrzymującej u chorych na szpiczaka mnogiego wiąże się z wydłużeniem

przeżycia wolnego od progresji i zwiększeniem odsetka odpowiedzi na leczenie, ale wpływ takiego leczenia na całkowite przeżycie pozostaje nadal niepewny. Kontrowersje budzi dobór chorych mogących odnieść korzyść z leczenia podtrzymującego w kontekście działań niepożądanych związanych z nowymi lekami. Nie wiadomo, jakie dawki są optymalne i jak długo należy prowadzić podtrzymywanie. Niewątpliwie podstawowe znaczenie dla wypracowywanego

stanowiska będą miały badania kliniczne z różnymi lekami stosowanymi w monoterapii lub skojarzeniach [45].

Talidomid

Talidomid jest lekiem najlepiej przebadanym w podtrzymywaniu odpowiedzi u chorych na szpiczaka. Aktualne 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 [46]. 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 la longue 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 autoSCT, jak też i u chorych starszych [47].

Skuteczność lenalidomidu jest niezależna od głębokości odpowiedzi na autoSCT czy czynników ryzyka związanych z chorobą. Lek jest dobrze tolerowany, nie wykazuje neurotoksyczności, a pewnym ograniczeniem w leczeniu podtrzymującym po autoSCT 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 miesiące, niemniej należy wziąć to pod uwagę w przypadku młodszych chorych. Europejska Agencja ds. Leków (EMA) uznała, że lenalidomid może być stosowany w leczeniu pod warunkiem uwzględnienia 4-krotnie większego ryzyka powstawania drugich pierwotnych nowotworów, które to ryzyko powinno być omówione z chorym przed rozpoczęciem leczenia. Wg bieżących wytycznych NCCN, stosowanie lenalidomidu w podtrzymywaniu jest „silnym zaleceniem” (kategoria 1).

Bortezomib

Ze względu na istotną toksyczność neurologiczną stosowanie bortezomibu u chorych uprzednio leczonych talidomidem lub chemioterapią z bortezomibem napotyka na ograniczenia, z kolei zaletą jest możliwość stosowania 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 autoSCT.

Skuteczną metodą leczenia o małej toksyczności jest stosowanie bortezomibu w podtrzymywaniu 1 x w tygodniu podskórnie. 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).

Konwencjonalne leczenie podtrzymujące

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

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

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

Podsumowanie

W chwili obecnej leczenie podtrzymujące nie stanowi standardowego sposobu postępowania u chorych na szpiczaka. U chorych, u których uzyskano mniej niż CR po leczeniu indukcyjnym lub autoSCT, można rozważyć zastosowanie leczenia podtrzymującego remisję jednym z niżej wymienionych leków:

- talidomid 50–100 mg/d *à la longue p.o.* u chorych bez niekorzystnych zaburzeń genetycznych w FISH,
- bortezomib 1,3 mg/m²/d co 1–4 tygodni u wybranych chorych wrażliwych na lek,
- prednizon 50 mg/d co drugi dzień *p.o.*,
- interferon α 3 x 3 mln IU/tydzień s.c.,
- małe dawki lenalidomidu 10–15 mg/d mogą być stosowane pod warunkiem uwzględnienia ryzyka powstawania drugich pierwotnych nowotworów i ryzyko to powinno być omówione z chorym przed rozpoczęciem leczenia.

Znaczenie choroby resztkowej

Wprowadzenie transplantacji oraz nowych, aktywnych leków istotnie poprawiło odsetki odpowiedzi klinicznych. Do oceny głębokości odpowiedzi klinicznej niezbędne jest stosowanie odpowiednio czułych metod diagnostycznych.

Monitorowanie powinno być tym czulsze, im głębsze odpowiedzi całkowite (CR; *complete response*) będzie się uzyskiwać, stosując bardziej skuteczne protokoły terapeutyczne, aby jak najlepiej określić grupę osób o gorszym rokowaniu, u których konieczne będzie wprowadzenie wcześniej kolejnej terapii. W odniesieniu do szpiczaka możliwe jest stosowanie jednej z dwóch czułych metod oceny choroby resztkowej (MRD; *minimal residual disease*). Są to: metoda ilościowej detekcji oligonukleotydów swoistych dla alleli (ASO; *allele-specific oligonucleotide*) przy użyciu ilościowego PCR lub PCR w czasie rzeczywistym (RT; *real-time*) i metoda cytometrii przepływowej. O ile pierwsza metoda jest bardziej czuła, to rzadziej udaje się znaleźć swoisty znacznik różniący komórki chore od zdrowych [15].

Sarasquete i wsp. [48] porównywali metody oceny MRD u 24 chorych w całkowitej remisji po transplantacji przy użyciu ASO-PCR i cytometrii przepływowej. Obie metody dobrze dyskryminowały chorych o lepszym i gorszym rokowaniu, a uzyskanie MRD przy czułości 0,01% (10^{-4}) związane było z dłuższym czasem wolnym od progresji (PFS; *progression-free survival*).

W analizie chorych na szpiczaka plazmocytozowego leczonych według protokołu GEM2000, którzy otrzymali autoSCT, wykonanej przez grupę hiszpańską, określono kluczowe znaczenie rokownicze oceny MRD w dniu +100 po procedurze transplantacji [49]. Znaczenie rokownicze cytometrycznej oceny MRD było ważnym czynnikiem wpływającym zarówno na PFS, jak i całkowite przeżycie u chorych, niezależnie czy po procedurze transplantacji osiągnęli CR. Niezwykle interesujące były wyniki w zależności od analizy paraprotein metodą immunofiksacji (IF). PFS było najdłuższe w grupach: MRD-/IF- i MRD-/IF+ w porównaniu z grupą MRD +/IF-; odpowiednio mediany PFS wynosiły 71, 65 i 37 miesięcy ($p < 0,001$), co wskazywało na kluczowe znaczenie rokownicze oceny MRD w dniu +100 po autoSCT. Podobne wyniki opisywano po analizie stanu MRD przy użyciu ASO-PCR [50, 51].

Europejska Grupa Badawcza zajmująca się Szpiczakiem (EMN; *European Myeloma Network*) w roku 2008 określiła konsensus odnośnie do wymagań cytometrycznej oceny MRD [15].

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

W badaniu EMN większość ośrodków wykonywała analizy, używając materiału z krwi obwodowej lub szpiku po uprzedniej lizie erytrocytów. Nieliczne laboratoria izolowały komórki jednojądrowe w gradiencie stężeń, co skutkowało zaburzeniem proporcji plazmocytozów do innych komórek (zwiększenie lub zmniejszenie odsetka) i w związku z tym nie powinno być stosowane do oceny MRD. Nie ustalono jednoznacznych zaleceń dotyczących oznaczania populacji nieprawidłowych plazmocytozów w czasie analizy cytometrycznej. Bramkowanie powinno uwzględniać jednoczesną ocenę CD138, CD38 oraz CD45 w pierwszej próbce i w kolejnych przynajmniej dwóch

z wcześniejszych wymienionych antygenów (preferowane CD38 i CD138). Analiza powinna obejmować co najmniej 100 komórek nieprawidłowych, czyli przy czułości detekcji 0,01% analizie powinien być poddany 1 000 000 komórek. Analiza klonalności powinna uwzględniać ocenę cytoplazmatycznych łańcuchów lekkich κ/λ . Stosunek łańcuchów κ/λ nie może być jednak wykorzystywany do oceny MRD, gdyż restrykcja łańcuchów lekkich jest widoczna, tylko gdy odsetek komórek monoklonalnych przekracza 30% komórek poliklonalnych.

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

Leczenie nawrotowych i opornych postaci szpiczaka

Szpiczak plazmocytozowy charakteryzuje się nawrotowym przebiegiem. Progresja występuje u większości chorych w ciągu 3 lat od uzyskania remisji, jej źródłem jest najpewniej resztkowa masa guza. Czas trwania remisji po nawrocie zmniejsza się z każdą kolejną linią leczenia, a mediany czasu wolnego do progresji (PFS) i całkowitego przeżycia (OS) u pacjentów z nawrotem opornym na lenalidomid i bortezomib są złe, gdyż wynoszą odpowiednio 5 i 9 miesięcy. Współczesne sposoby leczenia, w tym kontynuacja leczenia po uzyskaniu najlepszej odpowiedzi, przedłużają PFS, a celem aktualnie wprowadzanych programów jest wydłużenie OS. Ważne jest, aby leczenie zmniejszyło maksymalnie masę nowotworu, nie nasilało upośledzenia układu odporności, było dobrze tolerowane i łatwe do przeprowadzenia.

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

W ostatniej dekadzie prowadzone są intensywnie badania nowych leków, choć często w małych liczebnie grupach chorych i/lub z krótkim czasie obserwacji, co utrudnia ich ocenę. Przedstawiony poniżej przegląd niektórych badań wskazuje na poprawę wyników polegającą głównie na zwiększeniu odsetka odpowiedzi (\geq PR) i wydłużeniu PFS, jednak bez istotnego wydłużenia OS. Zazwyczaj nowe leki stosowane są w różnych kombinacjach z tradycyjnymi czynnikami cytotoksycznymi, co pozwala na uzyskanie odpowiedzi u ok. 85% pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem, ale część chorych nie odpowiada na nowe leki, a wielu, którzy odpowiedzieli na to leczenie, ponownie ma nawrót choroby albo stają się oporni na nowe leki [52]. Dlatego stale poszukuje się najlepszej strategii leczenia tej trudnej grupy pacjentów.

Leczenie z zastosowaniem 1 leku z grupy leków immunomodulujących (talidomid, lenalidomid) czy samego bortezomibu jest stosowane rzadko, w wybranych sytuacjach. Najwyżej 1/3 pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem odpowiada na leczenie samym bortezomibem [53]. Najczęściej stosuje się więc kombinacje co najmniej 2-lekowe.

Kombinacje 2-lekowe:

1. **Talidomid i deksametazon:** w badaniach II fazy u chorych z nawrotem szpiczaka w grupie 44 pacjentów uzyskano 55% CR + PR [54], a wśród 77 pacjentów 41% CR + PR [55].
2. **Bortezomib + deksametazon;** w dużej grupie 638 pacjentów (badanie II fazy) uzyskano 51% CR + PR oraz 11% CR + nCR [56].
3. **Bortezomib i pegylowana liposomalna doxorubicyna:** w badaniu III fazy u 324 chorych uzyskano 44% CR + PR i 13% CR + nCR [57]. Liposomalna pegylowana doxorubicyna wydaje się być wysoce aktywna w nawrocie szpiczaka i zwiększać skuteczność w stosunku do samego bortezomibu, co skutkuje także wydłużeniem mediany PFS do 9,3 mies. w porównaniu z 6,5 przy leczeniu samym bortezomibem, $p < 0,001$, a OS 15 mies. uzyskuje 76% vs 65% pacjentów. Powinna być więc rozważana jako istotna opcja lecznicza dla nawrotów szpiczaka.
4. **Lenalidomid i deksametazon:** 2 duże badania III fazy MM-009 [58] i M-010 [59] w grupach ponad 350-osobowych wykazały lepsze wyniki w grupie leczonych Len + Dex vs Dex. (MM-009: CR + PR 61%, CR 14%, a w MM-010 CR + PR 61%, CR 15%).

Długa obserwacja chorych z ww. badań [60] potwierdziła również korzystny wpływ Len + Dex na wydłużenie mediany PFS i OS w obu badaniach (odpowiednio med. PFS 11,1 i 11,3 mies., a OS 29,6 mies. i nieosiągnięta).

Metaanaliza efektywności leczenia Len + Dex vs monoterapii talidomidem nawrotowych/opornych postaci szpiczaka przedstawiona na ASH 2012 wykazała statystycznie znacznie lepsze wyniki dla czasu do progresji przy stosowaniu Len + Dex (HR = 2,34) [61].

Kombinacje 3- i 4-lekowe:

W ostatnich latach wyniki wielu badań wskazują na większą skuteczność schematów 3- i 4-lekowych z użyciem leków immunomodulujących (talidomid i lenalidomid) i/lub bortezomibu:

1. **CTD (cyclofosfamid, talidomid, deksametazon):** wśród 71 pacjentów 57% uzyskało co najmniej PR, a 2-letni PFS i OS odpowiednio 57 i 66% chorych [62],

2. **VTD (bortezomib, talidomid, prednizon);** w badaniu I/II fazy obejmującym 85 pacjentów z opornym szpiczakiem 63% uzyskało częściową remisję (PR), w tym 22% prawie całkowitą remisję (nCR), mediana EFS i OS wynosiła odpowiednio 6 i 22 mies. [63].

3. **VMPT (bortezomib, melfalan, prednizon, talidomid):** w 30-osobowej grupie chorych z nawrotem szpiczaka uzyskano 43% CR/VGPR i 23% PR, roczny PFS i OS obserwowano odpowiednio u 61% i 84% pacjentów. Toksyczność była głównie związana z polineuropatią [64].

4. **VMDT (bortezomib, melfalan, deksametazon, talidomid):** w grupie 62 pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem uzyskano 40% CR/VGPR i u 60% > PR, przy 2-letnim OS u 63% pacjentów [65].

4. **RVD (lenalidomid, bortezomib, deksametazon):** u 62 pacjentów z nawrotowym opornym szpiczakiem uzyskano > 64% PR i 28% nCR/CR/VGPR, mediana OS 29%, z objawów ubocznych stwierdzono polineuropatię u 64%, a neutropenię w 42%, ale < 2. stopnia [66].

5. **PAD (bortezomib, liposomalna pegylowana doxorubicyna, deksametazon):** u 64 chorych z zaawansowaną postacią szpiczaka uzyskano 67% > PR i 25% VGPR, a roczny czas wolny od zdarzeń (EFS) i OS miało odpowiednio 34% i 66% pacjentów; obserwowano jednak mielosupresję 3.-4. stopnia [67].

6. **BBD (bendamustyna, bortezomib, deksametazon):** wśród 74 chorych, u których wcześniej stosowano wiele linii leczenia, uzyskano 65% całkowitych odpowiedzi i medianę PFS 9,7 mies. [68].

Przedstawione badania potwierdzają fakt, że wprowadzenie leków immunomodulujących (talidomid, lenalidomid) oraz inhibitorów proteasomu (bortezomib), stosowanych w skojarzeniu z klasycznymi lekami przeciwszpiczakowymi, poprawia wyniki leczenia pacjentów z nawrotowym szpiczakiem. Wydłużeniu ulega PFS, natomiast wpływ na OS jest niezadawalający. Pacjenci odpowiadający na leczenie mogą mieć kolejną progresję lub wykazywać oporność na dotychczasowe leczenie, co jest złym czynnikiem prognostycznym [69]. Większość badań wskazuje na większą skuteczność schematów wielolekowych z zastosowaniem nowych leków.

Zalecenia

Aktualnie nadal brak jest powszechnie zalecanego standardu leczenia postaci nawrotowych i opornych, głównie z powodu braku przekonujących badań porównujących poszczególne kombinacje leków, ale też i ogromnego zróżnicowania pacjentów w tej fazie choroby.

Stosuje się zatem stale uaktualnianie zaleceń mających charakter roboczy i opartych zarówno na bieżących wynikach badań, jak i na całokształcie wiedzy klinicznej [8, 53, 70] (Ryc. 5).

Zaleca się dostosowanie programu leczenia do stanu pacjenta oraz specyfiki jego choroby.

- Pacjenci mający we wcześniejszej fazie choroby pobrane i zamrożone komórki macierzyste są kandydatami do autoSCT jako terapii ratunkowej w 1. nawrocie.
- Dla pozostałych pacjentów należy przede wszystkim ustalić, czy kwalifikują się do leczenia wysokodawkowego, a następnie przeszczepienia komórek krwiotwórczych, czy jedynie do leczenia zachowawczego. Decyzje podejmuje się zwykle z udziałem pacjenta.

Należy ocenić ryzyko zabiegu dla pacjenta na podstawie jego stanu biologicznego, wieku, poprzedniego leczenia, jego objawów ubocznych, czasu od ostatniego leczenia i chorób współistniejących. Pomocne mogą tu być punktowe skale ocen chorób współistniejących (np. wg Sorrow [71]).

Następnie należy rozważyć zagrożenie ze strony choroby na podstawie obecności czynników ryzyka a) genetycznych (del17p, t(4:14), del13q) i b) klinicznych: postać i stan zaawansowania szpiczaka, stopień poprzednich odpowiedzi na leczenie, czas od poprzedniej remisji do progresji.

- Dla pacjentów w dobrym stanie biologicznym (najczęściej w wieku < 65 lat) i bez chorób współistniejących należy zaplanować leczenie, które w pierwszym etapie doprowadzi w jak najkrótszym czasie do możliwie najlepszej remisji, a następnie pobrać komórki krwiotwórcze i wykonać leczenie wysokodawkowane z autotransplantacją komórek krwiotwórczych (autoSCT).

Postępowanie u chorych z progresją szpiczaka plazmocytoowego po leczeniu autotransplantacją komórek krwiotwórczych

Są dowody na to, że u chorych z progresją szpiczaka plazmocytoowego po leczeniu autotransplantacją kolejne leczenie wysokodawkowane z autoSCT jest skuteczne. Jest ono jednak zalecane w przypadkach, gdy progresja wystąpiła po 18–24 miesiący od pierwszej autotransplantacji. Pacjenci powinni otrzymać możliwie najlepsze leczenie z użyciem nowych leków, dobranych tak, aby unikać oporności krzyżowej oraz sumowania się działań toksycznych, jeżeli takie wystąpiły wcześniej. Trzeba dążyć do jak najlepszej remisji przed ponownym pobraniem komórek krwiotwórczych i zabiegiem autoSCT. W razie kolejnej progresji stosuje się odpowiednio dobrane leczenie przeciwszpiczakowe, a następnie wysokodawkowane i kolejny autoprzeszczep, z wykorzystaniem wcześniej pobranych i zamrożonych komórek krwiotwórczych.

W nawrocie szpiczaka po autoSCT, mającym cechy wskazujące na wysokie ryzyko, np. gdy nawrót występuje w krótkim czasie po autotransplantacji lub gdy są obecne inne wskaźniki ryzyka, należy rozważyć wykonanie przeszczepu allogenicznego po uprzednim uzyskaniu jak najlepszej remisji.

Szpiczak plazmocytowy oporny na leczenie indukujące

Szpiczak pierwotnie oporny jest zdefiniowany jako choroba nieodpowiadająca na leczenie u pacjentów, którzy nigdy nie uzyskali minimalnej odpowiedzi lub poprawy po żadnej z zastosowanych terapii. Tym pojęciem obejmuje się zarówno pacjentów z brakiem odpowiedzi, ale przebiegiem indolentnym, jak i tych z chorobą progresywną.

U chorych z pierwotnie oporną chorobą, którzy mogą być kandydatami do HDT i autoSCT (*fit* lub *go-go*), zaleca się dobranie programu opartego na nowych lekach, który zapewni jak najlepszą remisję, gdyż jej jakość koreluje z lepszymi wynikami po autoSCT. Należy odróżnić pacjentów z chorobą oporną, ale stabilną klinicznie, od tych, którzy wykazywali progresję w trakcie leczenia indukującego. Dla pacjentów z postacią stabilną podstawową opcją po uzyskaniu jak najlepszej remisji leczeniem drugiej linii jest nadal konsolidacja wysokodawkowana z autoSCT.

Pacjenci z progresywną chorobą w trakcie pierwszoliniowego leczenia mają często rokowniczo złe cechy genetyczne. Ważne jest, aby takich pacjentów zidentyfikować wcześniej

i zastosować najlepsze leczenie, unikając nieefektywnych programów powodujących tylko uszkodzenia nerek, wątroby i polineuropatię. Ważne jest monitorowanie białka Bence-Jonesa w moczu dla uniknięcia uszkodzenia nerek. U pacjentów ze znaczną proteinurią (> 1 g/24 g) należy unikać stosowania związków platyny.

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

Pacjenci niekwalifikujący się do leczenia z użyciem transplantacji komórek krwiotwórczych

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 (badania grupy MRC, dane nieopublikowane). W razie potrzeby leczenie drugiej linii może być tu oparte na kombinacjach, takich jak VMP, jeżeli w pierwszoliniowym leczeniu stosowano CTD. Dla pacjentów nietolerujących talidomidu lub opornych na ten lek, rekomendowane są programy z bortezomibem, a dla chorych z polineuropatią stopnia > 2. z lenalidomidem.

Nowe leki w badaniach

Ostatnio leki immunomodulujące i bortezomib są coraz częściej włączane do standardowego leczenia I linii, u części chorych z nawrotem szpiczaka mogą być one ponownie zastosowane, ale u wielu chorych występuje wtórna oporność, co wymaga wprowadzania kolejnych nowych leków. Aktualnie prowadzone są badania wielu nowych leków, takich jak: karfilzomib (z grupy inhibitorów proteasomu), pomalidomid (lek z grupy imidów), inhibitory deacetylazy histonów – vorinostat i panabinostat oraz przeciwciała monoklonalne jak: anty CS-1 (elotuzumab), anty CD138 (BTO62) czy anty CD 38 (daratumumab). Z dotychczasowych badań wynika, że pomalidomid wydaje się mieć znaczącą aktywność w nawrocie szpiczaka nawet u pacjentów niereagujących na leczenie lenalidomidem [72]. W razie braku wrażliwości na dostępne obecnie leki należy rozważyć zastosowanie karfilzomibu,

Tabela XXI – Algorytm leczenia chorych na szpiczaka ze względu na kondycję wg Palumbo [76]
Table XXI – Treatment algorithm according to Palumbo [76]

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 (<i>go-go</i>)	Mniej agresywne leczenie (<i>moderate-go</i>)	Leczenie oszczędzające (<i>slow-go</i>)
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 kondycję wg Palumbo [76]
Table XXII – Proposed dose reduction according to age and performance status [76]

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

Tabela XXIII – Stadia przewlekłej choroby nerek (PChN)
Table XXIII – Stages of chronic renal impairment

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

PNN – przewlekła niewydolność nerek.

którego aktywność już jako pojedynczego leku wykazano w nawrocie opornego szpiczaka [73]. Leki te są obecnie dostępne w ramach badań klinicznych.

Odrębności w leczeniu starszych chorych na szpiczaka plazmocytozowego

Analiza zachorowań na szpiczaka plazmocytozowego ze względu na wiek wykazuje, że chorzy w wieku 65–74 lat 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 [74]:

- 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 (β_2 -M \geq 3,5 mg/ml, stężenie albumin < 3,5 g/dl),
- Hb < 10 g/dl, ISS stopień 3.,
- choroby współistniejące (niewydolność nerek, płuc, wątroby, serca, niewydolność szpiku, polineuropatia),
- przyjmowanie wielu leków,
- zmniejszona tolerancja toksyczności.

Palumbo i wsp. [75] zaproponowali algorytm leczenia chorych na szpiczaka ze względu na kondycję uwzględniającą czynniki ryzyka, takie jak: wiek, niesprawność i choroby współistniejące (Tab. XXI) oraz odpowiednie dawkowanie (Tab. XXII).

Tabela XXIV – Klasyfikacja RIFLE ostrej niewydolności nerek
Table XXIV – RIFLE classification of acute renal impairment

Kategoria	Kryterium GFR	Kryterium diurezy
kategorie ciężkości		
zagrożenie	wzrost kreatyninemia 1,5-krotny	< 0,5 ml/kg/h przez 6 h
uszkodzenie	wzrost kreatyninemia 2-krotny	< 0,5 ml/kg/h przez 12 h
niewydolność	wzrost kreatyninemia 3-krotny lub kreatyninemia > 355 μ mol/l, gdy nastąpił gwałtowny wzrost o > 44 μ mol/l	< 0,3 ml/kg/h przez 24 h lub bezmocz przez 12 h
kategorie rokownicze		
utrata czynności	przetrwiała ostra niewydolność nerek – całkowita utrata czynności nerek utrzymująca się > 4 tygodni	
schyłkowa choroba nerek	schyłkowa niewydolność nerek utrzymująca się > 3 miesięcy	

Tabela XXV – Zalecana dawka początkowa lenalidomidu u pacjentów z niewydolnością nerek
Table XXV – Initial dosage of lenalidomide recommended for patients with renal impairment

Funkcja nerek	Szpiczak plazmocytowy
Lekka niewydolność nerek ($80 > \text{ClCR} \geq 50$ ml/min)	25 mg (cała dawka), co 24 h
Średnia niewydolność nerek ($30 \leq \text{ClCR} < 50$ ml/min)	10 mg, co 24 h
Ciężka niewydolność nerek ($\text{ClCR} < 30$ ml/min, nie wymaga dializy)	15 mg, co 48 h
Schyłkowa niewydolność nerek ($\text{ClCR} < 30$ ml/min, wymaga dializy)	15 mg, 3 razy w tygodniu, po każdej dializie

Podsumowanie:

- Zastosowanie nowych leków: talidomidu, lenalidomidu i bortezomibu znacznie poprawiło wyniki leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozowego niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowanej [76, 77].
- Leczenie osób starszych powinno być dostosowane do kondycji biologicznej i chorób współistniejących [74, 75].
- Głównym celem leczenia starszego chorego na szpiczaka jest uzyskanie długiego całkowitego czasu przeżycia i zapewnienie możliwie dobrej jakości życia [74, 75].
- W optymalnych warunkach wskazana jest współpraca z lekarzem geriatrą.

Niewydolność nerek u chorych na szpiczaka

Występowanie

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

Niewydolność nerek u chorych na szpiczaka plazmocytozowego można podzielić na ostrą (trwająca < 2 tygodni) i przewlekłą (> 2 tygodni). Klasyfikacje ostrej i przewlekłej niewydolności nerek przedstawiają [tabele XXIII i XXIV](#). Ponieważ przyczyny uszkodzenia nerek w tych dwóch grupach są różne, taki podział ułatwia dalszą diagnostykę. Główną przyczyną uszkodzenia nerek u chorych na szpiczaka jest nefrotoksyczne działanie łańcuchów lekkich. Ryzyko nerki szpiczakowej jest znikome u pacjentów z niskim stężeniem sFLC (< 75 mg/dl), z drugiej strony nie u wszystkich chorych z wysokimi stężeniami sFLC dochodzi do tego powikłania [78]. Miejsce wiązania zlokalizowane w regionie 3. łańcucha lekkiego ma bowiem różne powinowactwo z glikoproteiną Tamma-Horsfalla, z tego powodu u części chorych nawet z masywnym wydalaniem łańcuchów lekkich nie dochodzi do powstania nerki szpiczakowej [79, 80].

Najnowsze badania wykazały, że niskie stężenie albumin w moczu (< 20%) wskazuje bardziej na nerkę szpiczakową niż na glomerulopatie w przebiegu monoklonalnych gammopatii, nie wyklucza jednak ostrej nekrozy kanalików (ATN; acute tubular necrosis) [81]. Zastosowanie diagnostyczne biopsji nerki jest nadal kontrowersyjne. Wg niektórych autorów, biopsja nerki jest złotym standardem pozwalającym na różnicowanie nerki szpiczakowej, ATN i innych glomerulopatii. Jest zabiegiem bezpiecznym również u chorych na amyloidozę, u których nie występują zaburzenia krzepnięcia i u których nie stosuje się aspiryny [78, 82].

Leczenie przyczynowe

Bortezomib nadal pozostaje lekiem z wyboru u chorych na szpiczaka z niewydolnością nerek. Leczenie wg PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon) powoduje szybką redukcję łańcuchów lekkich, jest niefrotoksyczne, nie wymaga redukcji dawek względem klirensu kreatyniny i jest zalecanym schematem w leczeniu tej grupy chorych [8,83]. Lenalidomid może być stosowany u chorych z niewydolnością nerek, wymaga jednak redukcji dawki względem klirensu kreatyniny (Tab. XXV) [84]. W Polsce w 2012 roku najważniejszą zmianą w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytozowego powikłanego niewydolnością nerek było wprowadzenie bortezomibu do leczenia pierwszoliniowego.

Leczenie wspomagające

Badania potwierdziły częstsze występowanie ostrej niewydolności nerek u chorych na szpiczaka leczonych kwasem zoledronowym [85].

Większość heparyn drobnocząsteczkowych jest eliminowana przez nerki. U chorych z klirensem kreatyniny poniżej 30 ml/min stosowanie tych heparyn zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu powikłań zakrzepowych wymaga redukcji dawki, tak by nie doszło do kumulacji leku i zwiększenia ryzyka krwawienia [86].

Tabela XXVI – Stopnie nasilenia polineuropatii czuciowego wg skali sNCI-CTC
Table XXVI – Grading of sensor polineuropathy acc. to sNCI-CTC criteria

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

Tabela XXVII – Modyfikacja leczenia talidomidem w zależności od stopnia nasilenia polineuropatii czuciowej wg skali sNCI-CTC**Table XXVII – Thalidomide therapy adjustment to severity of sensor polineuropathy acc. to sNCI-CTC criteria**

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

Postępowanie u chorych z polineuropatią po leczeniu talidomidem i bortezomibem

Polineuropatia (PN) wywołana talidomidem i bortezomibem należy do grupy neuropatii indukowanych chemioterapią (CINP; *chemotherapy-induced neuropathy*). Ma charakter toksycznej neuropatii aksonalnej, ze szczególną predylekcją do uszkodzania włókien czuciowych, co ujawnia się zespołem symptomów w postaci parestezji i kurczów mięśniowych [87, 88]. Dominującymi objawami są dolegliwości bólowe, których nasilenie może uniemożliwiać kontynuację leczenia. Termin „ból neuropatyczny” odnosi się więc do bólu spowodowanego lub wywołanego pierwotnym uszkodzeniem lub dysfunkcją układu nerwowego.

Kryteria neuropatii toksycznej czuciowej (sNCI-CTC)

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

Czynniki wpływające na wystąpienie PN:

- Choroba PN występuje u 13% chorych na MM ze świeżym rozpoznaniem i 81% chorych ze szpiczakiem nawrotnym/opornym.
- Leki: winkrystyna, talidomid, lenalidomid, bortezomib.
- Choroby współistniejące np. cukrzyca.

Charakterystyka obrazu klinicznego neuropatii indukowanej talidomidem [89, 90]:

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

Charakterystyka obrazu klinicznego neuropatii indukowanej bortezomibem

- Dominacja zaburzeń czucia, ze stopniowym narastaniem ich natężenia, do objawów bólowych włącznie. Przewaga uszkodzenia włókien cienkich bezmielinowych przewodzących modalności czucia bólu i temperatury (tzw. czucie powierzchniowe) nad uszkodzeniem włókien mielinowych,

Tabela XXVIII – Modyfikacja leczenia bortezomibem w zależności od stopnia nasilenia polineuropatii czuciowej wg skali sNCI-CTC**Table XXVIII – Bortezomib therapy adjustment to severity of sensor polineuropathy acc. to sNCI-CTC criteria**

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

przewodzących czucie ułożenia ruchu i wibracji (czucie głębokie) [91].

- Obecność uszkodzenia włókien ruchowych u niewielkiego odsetka pacjentów, zwykle w okresie już rozwiniętych i długotrwałe obecnych zaburzeń czucia. Objawy deficytu ruchowego przeważnie nie powodują znacznej dysfunkcji ruchowej.
- Incydentalne zaburzenia ze strony układu autonomicznego, najczęściej pod postacią hipotonii ortostatycznej czy zaburzeń naczynioruchowych.
- W odróżnieniu od neuropatii talidomidowej, neuropatia indukowana bortezomibem jest w dużym odsetku przypadków odwracalna w wyniku modyfikacji leczenia.

Leczenie polineuropatii

Zasady ogólne:

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

Leczenie bólu neuropatycznego

W każdym przypadku rozpoznania zespołu bólu neuropatycznego wskazane jest włączenie terapii przeciwbólowej. Większość badań nad skutecznością leczenia farmakologicznego opiera się na wynikach badań randomizowanych, prowadzonych z podwójnie ślepą próbą w posttherpetycznej neuralgii i bolesnej neuropatii cukrzycowej. Przedstawione poniżej grupy leków stosowane jako leki pierwszego rzutu w bólu neuropatycznym są rekomendowane przez Amerykańskie i Europejskie Towarzystwa Neurologiczne [92]. Szczegółowe dawkowanie i czas trwania leczenia oraz działania niepożądane zawarto w: „Kompedium – neuropatia wywołana bortezomibem u chorych na szpiczaka mnogiego, informacja dla lekarzy” (<http://hematoonkologia.pl>).

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

Profilaktyka powikłań zakrzepowych u chorych leczonych talidomidem i lenalidomidem

Ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyłnej (VTE; *venous thromboembolism*), obejmujące zakrzepicę żył głębokich i zatorowość płucną oraz zakrzepicę tętnic wieńcowych (zawał

serca, niestabilna angina), u chorych na szpiczaka jest istotnie większe niż w grupie kontrolnej, niezależnie od sposobu leczenia [93]. Badania Jimenez-Zepeda i wsp. [94] wykazały, że u chorych na szpiczaka większość epizodów zakrzepowych występuje w ciągu pierwszych 6–12 miesięcy leczenia indukującego remisję.

Czynniki ryzyka zakrzepicy żyłnej spowodowane szpiczakiem:

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

Czynniki ryzyka wynikające z indywidualnych predyspozycji:

- otyłość (BMI > 30 kg/m²),
- incydenty zakrzepowe w wywiadzie,
- założone dojście do żyły centralnej lub rozrusznik,
- choroby współistniejące: cukrzyca, choroby serca, przewlekłe choroby nerek, ostre stany zapalne, przebyte zabiegi chirurgiczne i procedury anestetyczne, zaburzenia krzepnięcia krwi niezależnie od szpiczaka, leczenie erytropoetyną.

Czynniki ryzyka wynikające z leczenia przyczynowego szpiczaka:

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

Diagnostyka powikłań zakrzepowych

- Badanie ultrasonograficzne metodą Dopplera jest badaniem z wyboru w przypadku podejrzenia zakrzepicy żył głębokich.
- Angiografię naczyń płucnych przy użyciu tomografii komputerowej stosuje się przy podejrzeniu zatorowości płucnej.
- Angiografia naczyń płucnych przy użyciu rezonansu jako badanie alternatywne do tomografii komputerowej u chorych z przeciwwskazaniem do podania jodowych środków kontrastujących.
- W tabeli XXIX przedstawiono profilaktykę zakrzepicy żyłnej u chorych na szpiczaka leczonych talidomidem i/lub lenalidomidem wg Palumbo i Kristinsson [95–97].

Leczenie zakrzepicy żyłnej

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

Tabela XXIX – Profilaktyka zakrzepicy żyłnej u chorych leczonych talidomidem i/lub lenalidomidem wg Palumbo i Kristinsson**Table XXIX – Prophylaxis of deep vein thrombosis in patients treated by thalidomide and/or lenalidomide acc. to Palumbo and Kristinsson**

	Postępowanie
Leczenie szpiczaka wysokie dawki deksametazonu antracykliny chemioterapia wielolekowa	jeżeli talidomid lub lenalidomid jest podawany w wymienionych obok terapiach: heparyna drobnocząsteczkowa lub pełna dawka warfaryny
Chemioterapia jednolekowa talidomid lub lenalidomid oraz talidomid/lenalidomid + małe dawki deksametazonu i brak innych czynników ryzyka	kwas acetylosalicylowy 75–150 mg
Indywidualne czynniki ryzyka otyłość wcześniejsze VTE dojście do żyły centralnej/rozrusznik serca	- jeżeli nie ma czynników ryzyka lub jest obecny jeden: kwas acetylosalicylowy 75–150 mg - jeżeli występują więcej niż dwa czynniki: heparyna drobnocząsteczkowa lub pełna dawka warfaryny (wartość INR 2–3)
Choroby współistniejące choroba serca przewlekła choroba nerek cukrzyca ostra infekcja unieruchomienie przebyte zabiegi chirurgiczne i procedury anestetyczne zaburzenia krzepnięcia krwi niezależnie od MM leczenie erytropoetyną	
Czynniki ryzyka związane z MM diagnoza zespół nadlepkości krwi	

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

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

Leczenie wspomagające

Leczenie wspomagające stosowane u chorych na szpiczaka plazmocytozowego ma na celu zapobieganie i leczenie powikłań choroby nowotworowej, jak również działań niepożądanych spowodowanych samą terapią przeciwnowotworową. Należy podkreślić, że leczenie wspomagające

powinno towarzyszyć pacjentowi od chwili rozpoznania choroby, jak również w czasie stosowanej chemioterapii włącznie z leczeniem paliatywnym. Leczenie wspomagające ma za zadanie znacząco poprawić jakość życia chorym, co pozwoli im na lepsze funkcjonowanie z chorobą nowotworową w społeczeństwie.

Niedokrwistość

Niedokrwistość (stężenie hemoglobiny < 12,0 g/dl) należy do częstych objawów towarzyszących szpiczakowi plazmocytozowemu. W badaniu ECAS (*European Cancer Anaemia Survey*) stwierdzono występowanie niedokrwistości u 85% pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozowym. Niedokrwistość może wystąpić lub pogłębić swój stopień na różnych etapach choroby – jako jeden z pierwszych objawów szpiczaka, w czasie progresji lub w fazie schyłkowej choroby. Na jej rozwój wpływa także rodzaj stosowanego leczenia: chemioterapia i/lub radioterapia.

Tabela XXX – Zalecenia FDA dotyczące leczenia ESA u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą chorobom nowotworowym związaną z chemioterapią**Table XXX – 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.
Darbeopoetyna α	6,25 μ g/kg m.c. 1 x na 3 tygodnie s.c.	kontynuacja dawki

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

Należy pamiętać, że u większości pacjentów na SzP obserwuje się normalizację stężenia hemoglobiny w czasie skutecznie stosowanej chemioterapii. Standardowym sposobem leczenia niedokrwistości w szpiczaku plazmocytowym są transfuzje koncentratów krwinek czerwonych (KKGz) oraz stosowanie czynników stymulujących erytropoezę (ESA; erythropoiesis-stimulating agents) [98].

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

Wskazania do stosowania czynników stymulujących erytropoezę zostały opracowane przez Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ASCO) we współpracy z Amerykańskim Towarzystwem Hematologicznym (ASH), a w Europie przez Europejską Organizację Badań i Leczenia Nowotworów (EORTC) [99].

Zmodyfikowane zalecenia ASCO/ASH (2008) i EORTC (2007) do stosowania ESA w leczeniu niedokrwistości towarzyszącej chorobom nowotworowym:

- W przypadku wystąpienia niedokrwistości niezbędne jest przeprowadzenie dokładnego wywiadu chorobowego, badania przedmiotowego pacjenta oraz wykonanie badań biochemicznych mających ustalić przyczyny anemii. Niezbędne jest ustalenie chorób towarzyszących, ze szczególnym uwzględnieniem choroby niedokrwiennej serca, niewydolności krążenia, chorób płuc, niewydolności nerek, jak również ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych. Do najważniejszych czynników ryzyka wystąpienia choroby zatorowo-zakrzepowej u pacjentów ze szpiczakiem zalicza się: unieruchomienie chorego, leczenie chirurgiczne, leczenie talidomidem, lenalidomidem, doksorubicyną lub deksametazonem.
- Stosowanie czynników stymulujących erytropoezę, wg ASCO/ASH, jest zalecane u pacjentów z niedokrwistością związaną z chemioterapią lub chemioradioterpią, gdy stężenie hemoglobiny (Hgb) < 10 g/dl. Można rozważyć zastosowanie ESA, w przypadku gdy stężenie Hgb wynosi 10–12 g/dl, jeżeli istnieją inne choroby towarzyszące powodujące znaczne ograniczenie rezerwy sercowo-płucnej chorego lub gdy niedokrwistość powoduje znaczny spadek aktywności życiowej pacjenta.
 - Wg EORTC, zaleca się stosowanie ESA przy stężeniu hemoglobiny 9–11 g/dl lub 11–11,9 g/dl, przy określonych wskazaniach klinicznych.
 - Według ASCO/ASH, zaleca się ekwiwalentne stosowanie epoetyny α (epoetyna β nie jest komercyjnie dostępna w USA) lub darbepoetyny α .
 - Dawkowanie ESA wg FDA przedstawiono w tabeli XXX.
- Celem leczenia czynnikami stymulującymi erytropoezę jest uzyskanie stężenia hemoglobiny ≤ 12 g/dl. Stwierdzono, że dalszy wzrost stężenia hemoglobiny powoduje zwiększenie powikłań zakrzepowo-zatorowych i wzrost ryzyka zgonu pacjenta.
- Przy braku odpowiedzi na leczenie ESA, gdy wzrost Hgb < 1–2 g/dl po 6–8 tygodni leczenia, nie zaleca się eskalacji dawki czynników stymulujących erytropoezę. Zalecenia ASCO/ASH i EORTC nie wskazują na eskalację dawek ESA, gdyż nie ma przekonujących dowodów na skuteczność tego typu postępowania. Podwyższenie dawki zalecane jest zaś przez FDA, jak przedstawiono w tabeli XXX.

- 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.
- Preparaty żelaza nie powinny być podawane rutynowo, lecz ich stosowanie zastrzeżone jest jedynie dla chorych z bezwzględnym lub czynnościowym niedoborem żelaza (ferrytyna < 100 ng/ml, Tsat < 15%). Wykazano również, że jedynie dożylna suplementacja żelaza wpływa na skuteczność leczenia ESA.

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

Powikłania infekcyjne

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

- obniżenie odporności humoralnej związane ze zmniejszonym wytwarzaniem poliklonalnych immunoglobulin, obniżeniem liczby i upośledzeniem funkcji limfocytów B, predysponujące do nawracających zakażeń bakteryjnych,
- zaburzenia czynności efektorowych limfocytów T oraz komórek dendrytycznych,
- neutropenia, która może być wynikiem stosowanej chemioterapii, jak i nowych leków, takich jak: talidomid, lenalidomid czy bortezomib,
- zwiększenie ryzyka zakażeń grzybiczych i zakażenia *Pneumocystis carinii* w czasie leczenia dużymi dawkami sterydów.

Stwierdzono, 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 pałeczki G(-).

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

Profilaktyka powikłań infekcyjnych

- Szczepienia przeciwko grypie, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* są zalecane, ale nie gwarantują dostatecznej skuteczności u większości chorych.
- Profilaktyczne stosowanie immunoglobulin nie jest zalecane rutynowo, ale może być skuteczne u części chorych z ciężkimi, nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi i niedoborem Ig poliklonalnych

- Profilaktyczne stosowanie acyklowiru zaleca się u chorych leczonych bortezomibem, po transplantacji i u pacjentów z nawracającymi infekcjami wirusem opryszczki.
- U wszystkich chorych zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwbakteryjnej przez pierwsze cztery miesiące leczenia indukcyjnego. Zaleca się stosowanie sulfametoksazolu/trimetoprimu (Biseptol), a u chorych otrzymujących leki immunomodulujące – chinolonów.

Leczenie bólu

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

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

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

Leczenie farmakologiczne bólu

- Paracetamol może być stosowany w dawkach 1 g co 6 h przy nieznacznym natężeniu bólu.
- Niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ) nie powinny być stosowane przewlekłe u chorych na SzP, z uwagi na możliwość wystąpienia lub pogłębienia uszkodzenia nerek.
- W przypadku występowania przewlekłego łagodnego umiarkowanego bólu (< 5/10 w skali numerycznej) zaleca się stosowanie doustnego tramadolu lub kodeiny.
- W przypadku występowania przewlekłego umiarkowanego ciężkiego bólu zaleca się stosowanie fentanylu lub buprenorfiny w plastrach przezskórnych, które są dobrze tolerowane przez chorych.
- W przypadku występowania ostrego ciężkiego bólu (> 6/10) zaleca się stosowanie podskórne morfiny w celu uzyskania szybkiej kontroli bólu.
- Pacjenci leczeni przeciwbólowo opioidami powinni być regularnie oceniani pod względem występowania objawów ubocznych, takich jak: zaparcia, wymioty i sedacja. Wszyscy pacjenci leczeni opioidami powinni rutynowo otrzymywać środki przeczyszczające.

Szczególne rodzaje bólu – ból neuropatyczny

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

Leczenie choroby kostnej w przebiegu szpiczaka plazmocytowego

Chorobą kostną w przebiegu szpiczaka plazmocytowego 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 plazmocytowym. Występowanie powikłań kostnych koreluje z obniżoną jakością i skróconym czasem życia pacjentów.

Obecnie istnieją ograniczone możliwości leczenia dokonanych zmian kostnych. W przypadku wystąpienia złamań kości długich wskazana jest stabilizacja i następnie radioterapia, która prowadzi do redukcji bólu i może przyspieszać gojenie. W razie złamań kompresyjnych kręgosłupa zaleca się rozważenie chirurgicznych metod rekonstrukcji kostnej, przede wszystkim kyfoplastyki, po konsultacji ortopedycznej i neurochirurgicznej. Należy podkreślić, że chociaż wszystkie leki przeciwnowotworowe stosowane u chorych na szpiczaka plazmocytowego, pośrednio lub bezpośrednio hamują nadmierną aktywność osteoklastów, dotychczas wyłącznie dla bortezomibu wykazano w badaniach retrospektywnych dodatkowy efekt bezpośredniej stymulacji osteoblastów *in vitro* oraz cechy odbudowy kostnej [100]. Obserwacje te mogą przemawiać za szczególnym uzasadnieniem stosowania bortezomibu u chorych z silnie wyrażoną chorobą kostną, jednak wymagają potwierdzenia w dobrze zaplanowanych badaniach prospektywnych.

Grupą leków o najbardziej udokumentowanym działaniu profilaktycznym, opóźniającym wystąpienie i redukującym liczbę powikłań kostnych, a także hiperkalcemii, są bisfosfoniany. Leki te zmniejszają resorpcję kostną poprzez hamujące działanie na osteoklasty. Ostatnio, w brytyjskim badaniu randomizowanym MRC IX wykazano, że stosowanie kwasu zoledronowego powoduje nie tylko redukcję powikłań kostnych, ale również wydłużenie czasu życia chorych w porównaniu z kwasem klodronowym; przy czym efekt ten był istotny również u chorych, u których nie stwierdzono zmian kostnych przed włączeniem chemioterapii [101]. Na podstawie tych wyników zaleca się włączenie leczenia

bisfosfonianami dożylnymi (a więc kwasem zoledronowym lub pamidronowym) u wszystkich chorych, u których rozpoczyna się chemioterapię szpiczaka plazmocytoowego. Lekiem z wyboru powinien być kwas zoledronowy. Kwas pamidronowy powoduje porównywalną redukcję powikłań kostnych, jednak nie wykazano jego wpływu na czas przeżycia chorych (brak odpowiedniego badania). Natomiast kwas kłodronowy powinien być stosowany tylko w przypadku, gdy brak jest możliwości stosowania leczenia dożylnego. Podczas terapii bisfosfonianami dożylnymi zalecana jest doustna substytucja wapnia i witaminy D, natomiast w przypadku kwasu kłodronowego takie postępowanie prawdopodobnie może zmniejszać wchłanianie leku. W związku z możliwością wystąpienia powikłań, w tym szczególnie niewydolności nerek, hipokalcemii i martwicy kości szczękowej, w okresie leczenia bisfosfonianami wskazane jest monitorowanie funkcji nerek i poziomu wapnia w surowicy, przestrzeganie higieny jamy ustnej oraz unikanie większych zabiegów stomatologicznych. Czas trwania leczenia bisfosfonianami nie jest dokładnie ustalony. Na podstawie ostatnich badań, obecnie uważa się, że najkorzystniejsza jest terapia bezterminowa. Natomiast u pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą remisję szpiczaka i byli leczeni bisfosfonianami przez dwa lata, można rozważyć przerwanie leczenia lub zmniejszenie częstotliwości lub dawki bisfosfonianów [102, 103]. W przypadku nawrotu choroby wskazane jest ponowne rozpoczęcia podawania bisfosfonianów.

Ze względu na brak wystarczających danych obecnie nie zaleca się rutynowego stosowania bisfosfonianów u chorych ze szpiczakiem niewymagającym chemioterapii (MGUS i tłący się szpiczak plazmocytoowy). Jednak niektórzy eksperci zalecają takie leczenie u pacjentów z grup wysokiego ryzyka progresji do objawowego szpiczaka plazmocytoowego.

Zalecenia szczegółowe dotyczące leczenia bisfosfonianami

- Zaleca się stosowanie następujących bisfosfonianów:
 - 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 kłodronowego (wskazana suplementacja wapnia i wit. D).
 - 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 (wskazana suplementacja wapnia i wit. D).
 - Kwas kłodronowy 1600 mg/dz (2 x 800 mg) p.o. *à la longue*, zalecany tylko u pacjentów, którzy nie mogą przyjmować bisfosfonianów dożylnie.
- Leczenie bisfosfonianami powinno być wdrożone u wszystkich chorych na SzP, u których występują wskazania do włączenia chemioterapii (objawowy szpiczak plazmocytoowy), w tym u chorych bez radiograficznie potwierdzonych zmian kostnych. U pacjentów, u których nie stwierdzono zmian kostnych za pomocą NMR lub PET-CT, korzyść z leczenia bisfosfonianami nie jest pewna.

- Ze względu na brak wystarczających danych obecnie nie zaleca się rutynowego stosowania bisfosfonianów u chorych ze szpiczakiem niewymagającym chemioterapii (MGUS i bezobjawowy szpiczak plazmocytoowy). Wydaje się, że korzystne jest wdrożenie bisfosfonianów u pacjentów z wysokim ryzykiem progresji do objawowego szpiczaka plazmocytoowego. U pozostałych chorych w przypadku stwierdzenia za pomocą densytometrii osteoporozy lub osteopenii zależnych od wieku zaleca się stosowanie bisfosfonianów w dawkach stosowanych w leczeniu osteoporozy.
- U chorych z niewydolnością nerek zaleca się dużą ostrożność i stosowanie bisfosfonianów w zredukowanych dawkach.
- Chorzy leczeni bisfosfonianami mają zwiększone ryzyko martwicy kości szczęki. W celu prewencji tego powikłania wskazane jest:
 - ocena i wyleczenie przez lekarza stomatologa wszystkich ognisk próchnicy zębów przed rozpoczęciem terapii bisfosfonianami,
 - prowadzenie profilaktyki antybiotykowej w przypadku zabiegów stomatologicznych,
 - unikanie niekoniecznych zabiegów stomatologicznych podczas leczenia bisfosfonianami.
 - wstrzymanie terapii bisfosfonianami na 3 miesiące przed i do 3 miesięcy po inwazyjnych zabiegach stomatologicznych.

Leczenie hiperkalcemii

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

Postępowanie lecznicze w hiperkalcemii powinno obejmować następujące działania:

- Wlew 0,9% NaCl w ilości uzależnionej od stanu nawodnienia pacjenta. W hiperkalcemii przewlekłej – doustne przyjmowanie płynów 3–4 l/dziennie. Diureza powinna być utrzymywana na poziomie 150–200 ml/godz. Wyrównanie współistniejących zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej.
- Ostrożne stosowanie furosemidu – tylko w przypadkach, gdy bilans wodny jest dodatni lub nie udało się uzyskać wystarczającej diurezy.
- Kwas zoledronowy w dawce 4 mg i.v. wlew 15 min (lub inny bisfosfonian dożylny).
- W hiperkalcemii przewlekłej – do rozważenia – doustnie kwas kłodronowy (początkowo 2400–3200 mg/dobę w dawkach podzielonych, następnie dawka leku powinna być zmniejszona do 1600 mg/dobę).
- Glikokortykosterydy:
 - hydrokortyzon w dawce 250–500 mg i.v. co 8 godz.,
 - prednizon w dawce 10–100 mg/dziennie,
- Jeżeli po zastosowaniu powyższego leczenia nie uzyskano normalizacji stężenia wapnia we krwi obwodowej lub istnieją istotne przeciwwskazania do zastosowania bisfosfonianów (ciężka niewydolność nerek):

- kalcytonina – i.v. 1 j.m./kg mc./godz. albo podskórnie lub domięśniowo w dawce 100 j.m. 2–4 razy w ciągu doby,
- hemodializa lub dializa otrzewnej.

Leczenie paliatywne

Chorzy z tłącą bądź asymptomatyczną postacią szpiczaka (~15%) mogą być obserwowani do czasu progresji choroby, która może nastąpić po miesiącach lub latach. Nierozpocznienie leczenia pozwoli uniknąć przez pewien czas objawów toksycznych związanych z terapią. W ostatnich latach rozważa się dla tej grupy chorych zastosowanie mniej toksycznego leczenia np. dwufosfoniany, klarytromycyna czy małe dawki talidomidu, ale nie można jeszcze polecać któregoś z tych leków jako standardu postępowania [104]. 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 cyklofosfamidu bądź małymi dawkami innych leków. W tabeli XXII przedstawiono zalecane redukcje dawek leków w zależności od wieku i kondycji pacjenta.

Zasady leczenia – podsumowanie

- W postaciach objawowych leczenie przeciwnowotworowe rozpoczyna się bezpośrednio po ustaleniu rozpoznania.
- W postaciach bezobjawowych możliwe jest opóźnienie wprowadzenia leczenia ok. 2–3 miesięcy lub do czasu progresji choroby.
- Chorzy poniżej 70. roku życia powinni być rozpatrzeni jako kandydaci do leczenia dużymi dawkami melfalanu i transplantacji. Leczenie indukujące powinno być oparte na schematach zawierających nowe leki, takie jak: talidomid lub bortezomib.
- Chorzy z objawami niewydolności nerek powinni w leczeniu pierwszoliniowym otrzymać schemat bazujący na bortezomibie.
- Chorzy w wieku powyżej 70. roku życia, którzy nie kwalifikują się do leczenia HDT i autoSCT, powinni otrzymać leczenie wg schematów opartych na talidomidzie lub bortezomibie.
- Chorzy z oporną na leczenie bądź nawrotową postacią choroby powinni otrzymywać lenalidomid w skojarzeniu z kortykosteroidami.
- Chorzy nietolerujący talidomidu bądź oporni na leczenie schematem zawierającym ten lek powinni otrzymać leczenie zawierające w swoim schemacie bortezomib lub lenalidomid.
- Chorzy z objawami polineuropatii o nasileniu ≥ 2 . stopnia, według WHO, powinni otrzymać leczenie bazujące na lenalidomidzie.
- Terapia chorych z nawrotem choroby powinna uwzględniać toksyczność po poprzednim leczeniu oraz czas trwania uzyskanej wcześniej remisji.
- Allogeniczna transplantacja szpiku nie jest zalecaną metodą leczniczą z uwagi na dużą śmiertelność około-przeszczepową: 15–30%, lecz może być rozważana

u chorych w młodszym wieku z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi jako leczenie ratunkowe.

Zalecenia terapeutyczne dotyczące innych dyskracji plazmocytowych

Pierwotna układowa amyloidoza łańcuchów lekkich (AL)

Pierwotna układowa amyloidoza łańcuchów lekkich (AL) jest chorobą nowotworową należąca do dyskracji plazmocytów, w której nowotworowy klon komórek wytwarza białko będące fragmentem lub całym łańcuchem lekkim immunoglobuliny (Ig). Białko to daje początek włóknikom amyloidowym przyjmującym strukturę białkową typu kartki β , które, odkładając się pozakomórkowo w tkankach i narządach, powodują upośledzenie ich funkcji. Klonalność plazmocytów w AL jest związana z zaburzeniem regulacji ich proliferacji i apoptozy, a także zaburzeniami metabolizmu degradacji białek. Pierwotna AL może rozwinąć się wtórnie do klonalnego rozrostu limfocytów B, w których wytwarzane białko pierwotnie nie przyjmuje struktury kartki β . Najczęściej AL związana jest ze szpiczakiem plazmocytowym (SzP) (10–15%), rzadziej z makroglobulinemią Waldenströma (MW). Rozwój AL może zarówno poprzedzać rozwój objawowego SzP (0,4%), jak również rozwijać się w trakcie jego trwania (6%).

Epidemiologia AL

Częstość występowania AL jest określana na 8–10 nowych przypadków na 1 mln osób na rok. Nie ma danych oceniających zachorowalność na AL w Polsce. Przyjmując, że jest ona porównywalna z obserwowaną w innych krajach, w ciągu roku należy spodziewać się w Polsce około 300 nowych zachorowań na AL. Średnia wieku chorych w chwili rozpoznania AL wynosi 63 lata. Około 90% przypadków stanowią chorzy po 50. roku życia, a jedynie 2% chorych w chwili rozpoznania ma mniej niż 40 lat. Mediana całkowitego przeżycia (OS; overall survival) nieleczonych chorych wynosi 12 miesięcy, natomiast leczonych – 2 lata [105, 106]. W odróżnieniu od szpiczaka plazmocytego (SzP) przyczyną zgonów chorych na AL są następstwa niewydolności narządowej wynikającej z odkładania się amyloidu, a nie następstwa proliferacji plazmocytów w szpiku kostnym. Najczęstszą przyczyną zgonu chorych na AL jest zaburzenie funkcji serca.

Pierwotna AL jest najczęstszą postacią amyloidozy i stanowi 83% wszystkich amyloidoz. Amyloidoza rodzinna, wtórna i starcza stanowią łącznie mniej niż 10% wszystkich przypadków amyloidoz. W tabeli XXXI zestawiono najczęstsze rodzaje układowych amyloidoz. Poza amyloidozą układową wyróżnia się amyloidozę zlokalizowaną (AZ), która stanowi 8% wszystkich postaci amyloidoz. W AZ odkładanie amyloidu jest zazwyczaj ograniczone do jednego układu i nie ulega przemianie w postać układową. W tej postaci amyloid składa się co prawda z włókien łańcucha lekkiego Ig, ale nie stwierdza się obecności białka monoklonalnego (M) w surowicy i/lub moczu. W AZ amyloid najczęściej jest stwierdzany w drogach oddechowych, układzie moczowo-płciowym, przewodzie pokarmowym i skórze.

Tabela XXXI – Najczęstsze rodzaje amyloidoz układowych z ich charakterystyką
Table XXXI – Characteristics of the most common types of amyloidosis

Typ amyloidozy	Białko prekursorowe	Miejsce syntezy	Zajęcie narządów
Pierwotna układowa amyloidoza łańcuchów lekkich (AL)	Monoklonalny łańcuch lekki Ig	Plazmocyty w szpiku kostnym	W 10–15% chorych może współistnieć ze SzP. Zajęcie serca, nerek, wątroby, przewodu pokarmowego, układu nerwowego
Wtórna amyloidoza (AA)	Białko A	Wątroba	Wtórna do przewlekłego stanu zapalnego, zakażenia lub procesu nowotworowego. Zajęcie nerek, przewodu pokarmowego, śledziony, wątroby, układu nerwowego
Starcza układowa amyloidoza (AS)	„Dziki” typ transtyretyny	Wątroba > 90%	Związane z wiekiem, zazwyczaj mężczyźni (wiek > 65 lat)
Amyloidoza transtyretynowa (ATTR)	Mutacja transtyretyny	Wątroba > 90%	Przede wszystkim zajęcie serca Dziedziczna Zajęcie układu nerwowego, serca, oczu rzadko nerek
Amyloidoza rodzinna (AR)	Mutacja transtyretyny (prealbuminy)	Wątroba	Mutacja transtyretyny (prealbuminy)
Amyloidoza w przebiegu dializoterapii (AD)	β_2 -mikroglobulina		Białko A Zmiany stawowe

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

Przebieg kliniczny AL jest zróżnicowany. U części chorych stwierdzana jest duża aktywność choroby prowadząca w krótkim czasie do niewydolności narządowej (w tym niewydolności serca) i w konsekwencji do śmierci, a u części chorych obserwowany jest powolny przebieg AL. Podobnie w odniesieniu do objawów klinicznych AL, których występowanie jest również bardzo zróżnicowane. U 2/3 chorych stwierdzane jest zajęcie jednego lub dwóch układów (serce, nerk, wątroba/przewód pokarmowy, obwodowy układ nerwowy i tkanki miękkie), a u pozostałej 1/3 chorych stwierdza się zajęcie więcej niż dwóch układów.

Podstawą rozpoznania AL jest stwierdzenie obecności amyloidu w biopsji tkankowej zajętego narządu lub w biopsji tkanki tłuszczowej barwionej czerwienią Kongo lub tiofluwalaminą, potwierdzonej badaniem immunohistochemicznym lub stwierdzeniem włókien amyloidowych w badaniu przy użyciu mikroskopu elektronowego. Kolejnym badaniem jest identyfikacja białka prekursorowego, a także ocena zajęcia narządowego. Stwierdzenie obecności białka M w surowicy zazwyczaj świadczy o rozpoznaniu AL, ale możliwe jest jej współistnienie z gammapatią monoklonalną o nieokreślonym znaczeniu (MGUS), a także z amyloidozą starczą (AS) lub amyloidozą rodzinną (AR). W przypadku braku obecności białka M w surowicy/moczu, należy wykonać badania diagnostyczne w kierunku innych postaci amyloidozy, w tym amyloidozy, której białkiem prekursorowym jest transtyretyna (TTR). Jest to jedna z najczęściej rozpoznawanych amyloidoz, która rozwija się w następstwie mutacji TTR lub może rozwijać się u chorych w starszym wieku i wówczas stwierdza się obecność wariantu *wild-type* TTR (ATTRwt).

Do niezbędnych badań diagnostycznych, poza biopsją tkankową, należą badanie białka M w surowicy i w moczu, badanie histopatologiczne, cytologiczne i immunofenotypu komórek szpiku kostnego (CD138+), a także barwienie

czerwienią Kongo w poszukiwaniu amyloidu w szpiku kostnym. W ostatnich latach podstawowym badaniem potwierdzającym rozpoznanie AL stało się badanie wolnych łańcuchów lekkich (FLC) w surowicy [107]. Ze względu na wysoką czułość badanie to wywarło istotny wpływ zarówno na diagnostykę, jak i na monitorowanie leczenia chorych na AL. U wielu chorych na AL wykrywane są niewielkie ilości białka M lub w ogóle nie jest ono wykrywane. W związku z tym badanie immunofiksacji białek surowicy i moczu ma ograniczoną wartość diagnostyczną w tej grupie chorych. Nieprawidłowy stosunek łańcuchów lekkich κ/λ stwierdzany jest u 90% chorych na AL, dlatego też badanie FLC w surowicy stanowi obecnie podstawowe kryterium oceny skuteczności leczenia [108].

Istotną częścią diagnostyki chorych na AL jest ocena zajęcia narządów wewnętrznych w chwili rozpoznania, w tym przede wszystkim serca. Stwierdzenie obecności amyloidu w mięśniu serca jest obecnie uważane za najważniejszy czynnik rokowniczy, gdyż niewydolność mięśnia serca i zaburzenia rytmu serca są najczęstszymi przyczynami zgonów chorych na AL. Do rekomendowanych badań oceniających zajęcie serca przez amyloid należy badanie echokardiograficzne (ECHO) serca i badania biochemiczne (stężenie troponiny T lub I oraz NT-proBNP; *N-terminal-proBrain Natriuretic Peptide*). W badaniu ECHO serca stwierdzany jest przerost lewej komory serca (nie będący następstwem nadciśnienia

Tabela XXXII – Klasyfikacja rokownicza amyloidozy wg Kumara i wsp. [109]
Table XXXII – Risk classification of amyloidosis acc. Kumar et al. [109]

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
	IV: 3 czynniki	5,8

Tabela XXXIII – Kryteria rozpoznania pierwotnej układowej amyloidozy łańcuchów lekkich i zespołu POEMS
Table XXXIII – Diagnostic criteria for primary systemic light-chain amyloidosis and POEMS syndrome

Choroba	Definicja choroby
Pierwotna układowa amyloidoz łańcuchów lekkich Wszystkie cztery kryteria muszą być spełnione	<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 czerwieni Konga w biopsji tkankowej (tkanka tłuszczowa, szpik kostny) lub w biopsji narządowej 3. Potwierdzenie obecności łańcuchów lekkich immunoglobulin 4. Potwierdzenie dyskrazji plazmacytów (białko monoklonalne w surowicy lub moczu, nieprawidłowy stosunek łańcuchów lekkich, obecność klonalnych plazmacytów w szpiku kostnym) <p>Okolo 2-3% chorych na układową amyloidozę łańcuchów lekkich nie spełnia wymaganych kryteriów rozpoznania</p>
Zespół POEMS Wszystkie cztery kryteria muszą być spełnione	<ol style="list-style-type: none"> 1. Obecność białka monoklonalnego (surowica i/lub moczu), najczęściej łańcuch lekki typu lambda 2. Polineuropatia obwodowa 3. Obecność co najmniej jednego dużego kryterium: <ul style="list-style-type: none"> • zmiany osteosklerotyczne w układzie kostnym • choroba Castlemana • wysokie stężenie VEGF 4. Obecność co najmniej jednego małego kryterium: <ul style="list-style-type: none"> • powiększenie narządów wewnętrznych (wątroba, śledziona, węzły chłonne) • płyn w opłucnej, wodobrzusze, obrzęki • zaburzenia wydzielania gruczołów dokrewnych (nadnercza, gruczoł tarczowy, przytarczycy, trzustka, gonady, z wykluczeniem cukrzycy lub niedoczynności tarczycy) • zmiany skórne (nadmierna pigmentacja, nadmierne owłosienie, sinica obwodowa, zaburzenie budowy paznokci) • obrzęk tarczy nerwu wzrokowego • nadpłytkowość, czerwienica

*z uwagi na dużą częstość występowania cukrzycy i zaburzeń czynności tarczycy w populacji, ich izolowana obecność nie jest wystarczająca do spełnienia tego kryterium.

tętniczego), a w badaniu elektrokardiograficznym można obserwować niski woltaż zespołów QRS. Stężenia troponiny T lub I oraz NT-proBNP są czułymi biochemicznymi wskaźnikami zajęcia serca. Stężenia tych parametrów w chwili rozpoznania są obecnie uznawane za najważniejsze czynniki prognostyczne w odniesieniu do OS chorych na AL [108,109]. W oparciu o stężenia troponiny T, NT-proBNP i różnicę stężeń FLC w surowicy opracowano najnowszą klasyfikację stopnia zaawansowania klinicznego AL, którą przedstawiono w tabeli XXXII.

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

Wtórna amyloidoz łańcuchów lekkich może być związana z przewlekłym stanem zapalnym lub współistnieć z chorobami

Tabela XXXIV – Kryteria odpowiedzi na leczenie pierwotnej układowej amyloidozy łańcuchów lekkich
Table XXXIV – Response criteria for primary systemic light-chain amyloidosis

Kategorie odpowiedzi	Kryteria odpowiedzi
CR	Normalizacja stężenia FLC w surowicy i ich prawidłowy stosunek κ/λ , brak białka monoklonalnego w badaniu immunofiksacji surowicy i moczu
VGPR	Różnica stężeń FLC < 40 mg/l
PR	≥50% zmniejszenie różnicy stężeń FLC
Brak odpowiedzi	Brak spełnienia kryteriów PR i PD
PD	W przypadku uzyskania CR: stwierdzenie obecności białka monoklonalnego lub nieprawidłowy stosunek FLC (stężenie łańcucha lekkiego musi ulec podwojeniu) W przypadku uzyskania PR: co najmniej 50% zwiększenie stężenia białka monoklonalnego w surowicy do > 0,5 g/dl lub 50% zwiększenie stężenia białka monoklonalnego w moczu do > 200 mg/dobę (widoczny pik białka monoklonalnego) Zwiększenie stężenia FLC o 50% do > 100 mg/l

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

Tabela XXXV – Kryteria odpowiedzi narządowej na leczenie pierwotnej układowej amyloidozy łańcuchów lekkich
Table XXXV – Organ response criteria for primary systemic light-chain amyloidosis

Narząd	Kryteria odpowiedzi	Kryteria progresji
Serce	Zmniejszenie stężenia NT-proBNP o > 30% i > 300 ng/l u chorych z wyjściowym stężeniem NT-proBNP \geq 650 ng/l lub zmniejszenie o \geq 2 klasy NYHA u chorych z wyjściową klasą NYHA 3 lub 4	Zwiększenie stężenia NT-proBNP o > 30% i > 300 ng/l lub zwiększenie stężenia Troponin o \geq 33% lub zmniejszenie frakcji wyrzutowej o \geq 10%
Nerki	Zmniejszenie o \leq 50% dobowego wydalania białka w moczu (najmniej 0,5 g/24h), w przypadkach, gdy przed leczeniem wydalanie białka w moczu było > 0,5 g/24 h. Stężenie kreatyniny w surowicy i klirens kreatyniny nie uległy pogorszeniu o więcej niż 25% w stosunku do wartości wyjściowych	Zwiększenie o \geq 50% dobowego wydalania białka z moczem (najmniej 1 g/24 h) w przypadkach, gdy przed leczeniem wydalanie białka z moczem było > 1 g/24 h., lub zwiększenie o \geq 25% stężenia kreatyniny w surowicy lub klirensu kreatyniny w stosunku do wartości wyjściowych
Wątroba	Zmniejszenie o \leq 50% nieprawidłowego stężenia fosfatazy zasadowej. Zmniejszenie wielkości wątroby w badaniu obrazowym, o co najmniej 2 cm	Zwiększenie o \geq 50% stężenia fosfatazy zasadowej

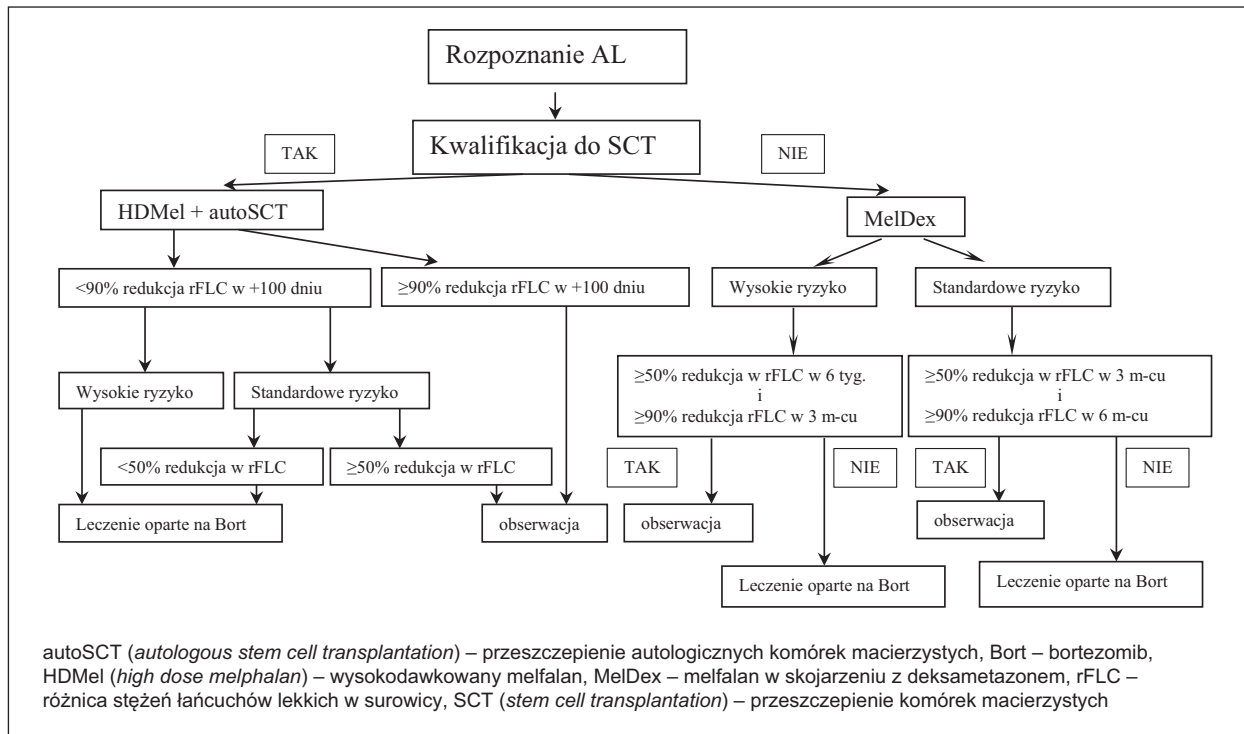
z autoimmunizacji lub chorobami nowotworowymi. W następstwie starzenia się populacji coraz częściej obserwowana jest obecność MGUS, w związku z tym możliwe jest coraz częstsze stwierdzanie obecności dwóch białek prekursorowych dla różnych typów amyloidoz.

Cel i metody leczenia chorych na pierwotną układową amyloidozę łańcuchów lekkich

Skuteczność obecnie stosowanego leczenia chorych na AL jest w dalszym ciągu niezadowalająca. W grupie chorych, u których AL rozpoznano w latach 1997–2006, pięć lat od rozpoznania przeżyło 28%. Są to wyniki zdecydowanie gorsze niż stwierdzane u chorych na SzP rozpoznanego w tym samym czasie, gdzie pięć lat od rozpoznania przeżyło ponad 40%. Na gorsze wyniki leczenia chorych na AL wpływa

z jednej strony skąpoobjawowy początek choroby stwarzający trudności we wczesnym rozpoznaniu, a z drugiej rzadkie jej występowanie. Z konieczności postęp w leczeniu AL opiera się na wdrażaniu skutecznych metod leczenia w terapii częściej występującej (około 10 razy) dyskrazji plazmocytów, którą jest SzP. Przy czym wybór leczenia chorych na AL zależy od wydolności narządów wewnętrznych oraz od dynamiki rozwoju AL. Podstawowym mechanizmem wykorzystywanym w terapii chorych na AL jest zahamowanie wytwarzania łańcuchów lekkich Ig poprzez niszczenie klonu plazmocytów, co w konsekwencji prowadzi do zahamowania wytwarzania amyloidu.

Standardową metodą leczenia pierwszej linii chorych na AL jest wysokodawkowany melfalan wspomagany przeszczepieniem autologicznych komórek macierzystych (autoSCT; *autologous stem cell transplantation*). Ten sposób



Ryc. 6 – Algorytm leczenia chorych na amyloidozę wg Mayo Clinic (www.msma.org)
Fig. 6 – Treatment algorithm for the amyloidosis acc. Mayo Clinic (www.msma.org)

leczenia co prawda pozwala uzyskać przeżycie dłuższe niż 10 lat, szczególnie w odniesieniu do chorych, którzy uzyskali CR hematologiczną, ale jest możliwy do zastosowania jedynie u 25% chorych [110].

Natomiast standardem leczenia pierwszej linii chorych niekwalifikowanych do autoSCT (75% chorych) jest melfalan stosowany w skojarzeniu z deksametazonem (MelDex). Po tym sposobie leczenia remisję hematologiczną uzyskuje 67% chorych, w tym CR: 33% chorych. Odpowiedź narządowa stwierdzana jest u ok. 50% chorych. Mediana PFS wynosi 3,8 roku, i OS 5,1 roku. Obecnie trwa randomizowane badanie kliniczne porównujące standard leczenia chorych na AL, czyli MelDex, i skojarzenie tych dwóch leków z bortezomibem.

Bortezomib jest skutecznym i bezpiecznym lekiem w terapii AL zarówno w pierwszej, jak i kolejnych liniach leczenia, a także przy stosowaniu jeden lub dwa razy w tygodniu. Po podaniu bortezomibu jeden raz lub dwa razy w tygodniu remisję hematologiczną uzyskuje odpowiednio: 68,8% i 66,7% chorych, w tym CR odpowiednio: 37,5% i 24,2% chorych.

Po uzyskaniu imponującej odpowiedzi po leczeniu bortezomibem w skojarzeniu z cyklofosfamidem i deksametazonem (CyBorD/CVD) w terapii chorych na SzP ten sposób leczenia został zastosowany u chorych na AL [111,112]. W ostatnio opublikowanych dwóch randomizowanych badaniach klinicznych po zastosowaniu CyBorD/CVD w I fazie leczenia odpowiedź hematologiczną stwierdzano u 81% i 94% chorych, w tym CR u 42% i 71% chorych, a odpowiedź narządową (nerki) stwierdzono u 50% chorych. Zastosowanie tego trójlekowego protokołu leczenia otwiera nowy rozdział w terapii chorych na AL. Po pierwsze, ze względu na brak niekorzystnego wpływu na komórki macierzyste chorzy, którzy osiągnęli CR, mogą być kwalifikowani do autoSCT, a po drugie, uzyskanie szybkiej odpowiedzi na leczenie zmniejsza ryzyko wczesnej śmiertelności u chorych na AL z zaawansowanym zajęciem serca.

Optymalny sposób leczenia AL pozostaje nieznanym, a obecnie uzyskiwane wyniki leczenia AL wymagają dalszych badań klinicznych, szczególnie z zastosowaniem leków immunomodulujących. Algorytm leczenia chorych na AL wg Mayo Clinic przedstawiono na rycinie 6.

Zespół POEMS

Zespół POEMS jest rzadką jednostką chorobową należąca do dyskrazji plazmocytozów. Po raz pierwszy ten zespół objawów klinicznych został opisany w 1956 r. przez Crowe'a, a następnie dokładniej w 1968 r., przez Fukase'a. W 1980 r. Bardwick zaproponował akronim POEMS odnoszący się do wiodących objawów zespołu i ta nazwa jest obecnie przyjęta na świecie. Akronim POEMS oparty jest na skojarzeniu następujących objawów: polineuropatii, powiększenia narządów wewnętrznych (organomegalia), zaburzeń endokrynnych, białka monoklonalnego i zmian skórnych.

Akronim nie zawiera wszystkich objawów niezbędnych do ostatecznego rozpoznania zespołu POEMS, do których należą dodatkowo: obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, obecność zmian sklerotycznych w układzie kostnym, nadpłytkowość/nadkrwistość, wysokie stężenie czynnika wzrostu

Tabela XXXVI – Objawy kliniczne i laboratoryjne stwierdzane u chorych na zespół POEMS
Table XXXVI – Clinical and laboratory symptoms of POEMS

Objawy	Częstość występowania (%)
Polineuropatia	100
Organomegalia	45–85
Powiększenie wątroby	24–78
Powiększenie śledziony	22–70
Powiększenie węzłów chłonnych	26–74
Endokrynopatia	67–84
Monoklonalne plazmocyty	100
Białko monoklonalne	25–54
Zmiany skórne	68–89
Nadmierna pigmentacja	46–93
Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego	29–64
Obrzęki obwodowe	24–89
Zmiany osteosklerotyczne	27–97
Nadpłytkowość	54–88
Nadkrwistość	12–19

śródbłonka naczyń (VEGF; Vascular Endothelial Growth Factor), skłonność do zakrzepicy oraz nieprawidłowe wyniki badań oceniających funkcję płuc i chorobę Castlemana.

Patogeneza zespołu POEMS

Patogeneza tej choroby jest złożona i nie do końca poznana. Punktem wyjścia dla rozwoju zespołu POEMS jest mutacja komórki plazmatycznej wytwarzającej łańcuchy lekkie (najczęściej λ) powodująca rozrost klonalny. Zasadnicze znaczenie w rozwoju obrazu klinicznego zespołu POEMS mają duże stężenia cytokin proangiogennych i prozapalnych, w tym przede wszystkim IL-1 β , TNF- α , IL-6 i stężenie VEGF [113].

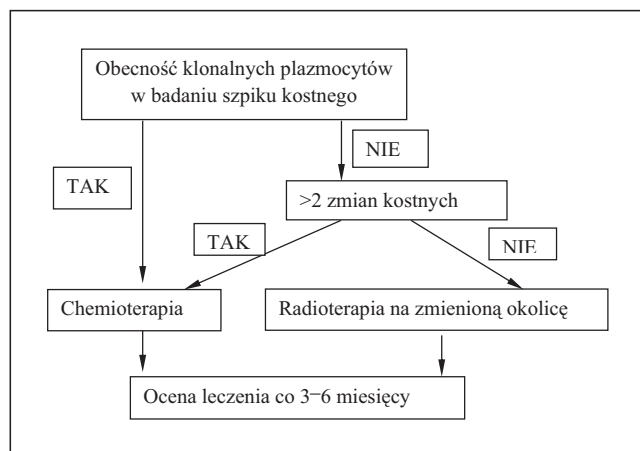
Za najważniejszą cytokinę mającą wpływ na rozwój zespołu POEMS uważany jest VEGF, który, reagując z komórkami śródbłonka naczyń, wywołuje szybki i odwracalny wzrost przesączania naczyń, co ma zasadnicze znaczenie w angio- i osteogenezie.

Stężenie VEGF koreluje z zaawansowaniem choroby, natomiast nie zależy od stężenia białka monoklonalnego.

Tabela XXXVII – Skuteczność najczęściej stosowanych sposobów leczenia chorych na zespół POEMS
Table XXXVII – Effectiveness of common therapies in patients with POEMS syndrome

Leczenie	Odpowiedź na leczenie
Kortykosteroidy	$\geq 15\%$
Leczenie oparte na lekach alkilujących	$\geq 40\%$
Radioterapia	$\geq 50\%$
autoSCT	$\geq 90\%$

autoSCT (autologous stem cell transplantation) – przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych uzyskanych z krwi obwodowej; MelDex – melfalan, deksametazon.



Ryc. 7 – Algorytm leczenia chorych na zespół POEMS
Fig. 7 – Treatment algorithm for the patients with POEMS syndrome

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 mniejsza. Szczyt zachorowania przypada na 5. i 6. dekadę życia. Zespół POEMS jest chorobą przewlekłą, a niektórzy chorzy przeżywają dłużej niż 10 lat [114].

Kryteria rozpoznania zespołu POEMS

Kryteria rozpoznania zespołu POEMS zestawiono w tabeli XXXIII.

Objawy kliniczne i laboratoryjne zespołu POEMS

Charakterystyczne objawy zespołu POEMS muszą występować w związku czasowym. Dominującym objawem klinicznym jest polineuropatia obwodowa stwierdzana u wszystkich chorych. Najważniejszym objawem, który pozwala różnicować zespół POEMS z innymi dyskrazjami plazmocytów, jest stwierdzenie pojedynczej lub licznych zmian osteosklerotycznych. W przypadku braku zmian kostnych wątpliwe jest, żeby zespół POEMS był ostatecznym rozpoznaniem. Ponadto mogą występować zmiany skórne, do których należą przede wszystkim nadmierne owłosienie i nadmierna pigmentacja. U połowy chorych stwierdzane jest powiększenie wątroby, rzadziej powiększenie śledziony czy węzłów chłonnych. U około 84% chorych stwierdza się zaburzenia wydzielania gruczołów dokrewnych. Najczęściej stwierdzany jest hypogonadyzm, niedoczynność gruczołu tarczowego, zaburzenia metabolizmu glukozy i niewydolność nadnerczy. U części chorych może wystąpić zakrzepica żylna i tętnicza. U mężczyzn może dojść do powiększenia gruczołów sutkowych, a także do zaniku jąder. Często stwierdzanymi zaburzeniami u chorych na zespół POEMS są nieprawidłowości w badaniu morfologii krwi obwodowej, w tym najczęściej stwierdzana jest nadpłytkowość i nadkrwistość. Zarówno

stężenie białka M w surowicy, jak i stężenie białka Bence-Jonesa w moczu są niższe w porównaniu ze stwierdzanymi u chorych na SzP. Niewydolność nerek, wysokie stężenie wapnia w surowicy czy złamania patologiczne kości są rzadko obserwowane. W badaniu szpiku kostnego odsetek plazmocytów jest mniejszy niż 5%. Charakterystyczne dla zespołu POEMS są wysokie stężenia IL-1 β , TNF- α , IL-6 i VEGF w surowicy. Objawy kliniczne i ich częstość występowania przedstawiono w tabeli XXXVI.

Sposoby leczenia chorych na zespół POEMS

Ze względu na rzadkie występowanie zespołu POEMS nie ma wyników randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność określonego sposobu leczenia. W kontekście terapii obecnie wyróżnia się dwie podstawowe grupy chorych na zespół POEMS. Do pierwszej grupy zalicza się chorych, u których stwierdzany jest naciek klonalnych plazmocytów w szpiku kostnym, natomiast do drugiej chorych ze stwierdzanymi zmianami osteosklerotycznymi w układzie kostnym przy braku nacieku klonalnych plazmocytów w szpiku kostnym. W przypadku chorych należących do pierwszej grupy zalecana jest radioterapia, natomiast u chorych należących do drugiej – chemioterapia, gdyż radioterapia nie jest wystarczającym sposobem leczenia. Część chorych, u których stwierdzono duże zmiany kostne po zakończeniu chemioterapii, będzie wymagała uzupełniającej radioterapii. Algorytm leczenia chorych na zespół POEMS przedstawiono na rycinie 7, natomiast w tabeli XXXVII zestawiono najczęściej stosowane sposoby leczenia i ich skuteczność [115].

Choroby depozytowe łańcuchów lekkich i ciężkich immunoglobuliny

Choroby depozytowe łańcuchów monoklonalnej immunoglobuliny (MIDD; Monoclonal Immunoglobulin Deposition Diseases) są rzadkimi chorobami należącymi do dyskrazji plazmocytów, ale mogą także towarzyszyć rozrostom limfoproliferacyjnym. Nadmierne wytwarzanie nieprawidłowych FLC (najczęściej κ) lub, rzadziej, łańcuchów ciężkich Ig albo obydwóch jednocześnie prowadzi do ich odkładania w tkankach, co powoduje zaburzenie funkcji zajętych narządów, a w konsekwencji do ich niewydolności. W odróżnieniu od AL w MIDD nie stwierdza się charakterystycznej struktury białkowej typu kartki β .

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

U chorych na LCDD zazwyczaj stwierdza się niewydolność nerek, serca i wątroby. Przeważnie wykrywane jest niewielkie stężenie białka M lub nie stwierdza się jego obecności w badaniu elektroforezy białek surowicy i moczu, a jedynym badaniem wykrywającym obecność łańcucha lekkiego jest FLT (Free Lite Test). Złogi łańcuchów lekkich składają się zazwyczaj z łańcuchów lekkich typu κ

i prowadzą do tworzenia ich depozytów, które nie tworzą amyloidu i nie barwią się czewienią Kongo. W badaniu biopsji szpiku kostnego stwierdzana jest obecność klonalnych plazmocytów wytwarzających jeden z łańcuchów lekkich Ig [116].

W HCDD dochodzi do tworzenia depozytów tkankowych, a cechy kliniczne i przebieg kliniczny jest porównywalny z LCDD i AL.

Epidemiologia

Choroby depozytowe łańcuchów lekkich i ciężkich Ig są rzadkimi chorobami stwierdzanymi u dorosłych (mediana wieku: 58 lat). Choroba depozytowa łańcuchów lekkich Ig jest 2,5 raza częściej stwierdzana u mężczyzn niż u kobiet i zwykle jest związana z MGUS (17%) i SzP (58%). Średni OS wynosi około 4 lat.

Objawy kliniczne

W przebiegu MIDD najczęściej dochodzi do zajęcia nerek (60% chorych), czego objawem jest białkomocz, zespół nerczowy i/lub niewydolność nerek [117]. Zajęcie serca może prowadzić do rozwoju kardiomiopatii restrykcyjnej lub zawału mięśnia sercowego, którego przyczyną jest nadmierne odkładanie Ig w naczyniach wieńcowych. Do innych objawów, które mogą wystąpić w przebiegu MIDD, należą: żółtaczka cholestatyczna, niewydolność wątroby, niedokrwienne lub krwotoczny udar mózgu, niewydolność nadnerczy, neuropatia obwodowa i odkładanie Ig w tkankach miękkich. Opisano przypadki rozlanego i guzkowego zajęcia płuc. W LCDD, poza odkładaniem łańcuchów lekkich w nerkach, najczęściej stwierdzana jest ich obecność w mięśniu serca (21%), wątrobie (19%) i obwodowym układzie nerwowym (8%).

W HCDD białko monoklonalne stwierdzane jest u 85% chorych, a barwienie czewienią Kongo biopsji narządowych daje wynik negatywny.

Leczenie MIDD

Nie istnieje jeden, idealny sposób leczenia chorych na MIDD. Wskazaniem do rozpoczęcia leczenia jest stwierdzenie chorób układowych, ciężkiego i objawowego uszkodzenia funkcji nerek i współistnienie SzP. W odróżnieniu od SzP w MIDD stwierdzany jest niewielki naciek plazmocytów w szpiku kostnym ($\leq 5\%$ jego utkania), a plazmocyty charakteryzują się niskim wskaźnikiem mitotycznym i zwykle nie stwierdza się zaburzeń cytogenetycznych. W związku z tym, w przypadkach MIDD współistniejących z MGUS długotrwała odpowiedź jest możliwa do uzyskania nawet po jednym cyklu leczenia. Natomiast w przypadkach związanych ze SzP należy stosować leczenie zgodne z wytycznymi leczenia SzP.

Wyniki leczenia chorych na MIDD w oparciu o leki alkilujące i steroidy są niezadowalające. Z kolei autoSCT może być zastosowane w wyselekcjonowanej grupie chorych. AutoSCT jest dobrze tolerowane, a remisję hematologiczną uzyskuje około 90% chorych (CR i PR). Istotne jest, że po uzyskaniu remisji narządowej, przede wszystkim nerek, chorzy mogą być kandydatami do transplantacji tego

narządu. W ostatnich latach pojawiły się doniesienia (pojedyncze przypadki) o wysokiej skuteczności Bort w terapii chorych na MIDD. Bortezomib stosowany pojedynczo lub w skojarzeniu z deksametazonem prowadzi do uzyskania szybkich odpowiedzi hematologicznych, przez co może być jednym ze sposobów leczenia indukującego przed autoSCT. W przeciwieństwie do Bort rola stosowania leków immunomodulujących (talidomid, lenalidomid) w terapii MIDD nie została ostatecznie określona [118].

Podsumowanie

1. Pierwotna układowa AL, zespół POEMS i MIDD są rzadkimi chorobami klonalnymi, przy czym AL i MIDD w przeciwieństwie do zespołu POEMS charakteryzują się tworzeniem depozytów tkankowych złożonych z łańcucha lekkiego lub ciężkiego lub ich fragmentów w narządach, co prowadzi do ich niewydolności.
2. W AL klon plazmocytów wytwarza monoklonalne łańcuchy lekkie, które tworzą włókienka o konfiguracji kartki β , a następnie odkładają się w narządach i tkankach. Obecność złogów amyloidu w biopsji tkankowej wymaga potwierdzenia w mikroskopie spolaryzowanym po zabarwieniu czewienią Kongo czy tiofluwalaminą lub w mikroskopie elektronowym. W ok. 75% przypadków AL włókienka pochodzą z regionu zmiennego łańcuchów lekkich λ , a w pozostałych przypadkach κ .
3. W LCDD klon plazmocytów wytwarza monoklonalny fragment łańcucha lekkiego, który nie ma właściwości biochemicznych niezbędnych do tworzenia włókienek amyloidu, dlatego odkłada się w tkankach w postaci ziarnistości.
4. W HCDD klon plazmocytów wytwarza lekkie i ciężkie łańcuchy Ig monoklonalnej lub tylko krótkie (skrócone) łańcuchy ciężkie, które są w stanie tworzyć włókienka amyloidu i odkładają się w tkankach w postaci ziarnistości.
5. Nie poznano mechanizmu, który powoduje, że w AL Ig odkładają się w narządach w postaci włókienek, w LCDD w postaci ziarnistości, a w zespole POEMS w ogóle nie ulegają odkładaniu.

Makroglobulinemia Waldenströma

Makroglobulinemia Waldenströma (WM, *Waldenström macroglobulinemia*) została po raz pierwszy opisana w 1944 roku przez szwedzkiego internistę Jana Waldenströma, który u dwóch chorych obserwował limfadenopatię, krwawienia z błony śluzowej nosa i gardła, niedokrwistość, małopłytkowość, przyspieszone opadanie krwinek czerwonych oraz zwiększoną lepkość krwi z towarzyszącym naciekiem komórek limfoidalnych w szpiku kostnym. W elektroforezie surowicy stwierdził u tych chorych obecność nieprawidłowego białka o wysokiej masie cząsteczkowej, które później zidentyfikowano jako immunoglobulinę (Ig) M [119].

Epidemiologia

Makroglobulinemia Waldenströma jest rzadkim nowotworem z dojrzałych limfocytów B, którego roczna zapadalność

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 na 1 mln, a już powyżej 75. roku życia wzrasta do 36,3 przypadków na 1 mln na rok [119, 120].

Patofizjologia

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 [121].

Definicja

Makroglobulinemię Waldenströma definiujemy jako współwystępowanie chłoniaka limfoplazmocytozowego z gammapatią monoklonalną IgM niezależnie od stężenia IgM [122, 123]. Chłoniak limfoplazmocytozowy (LPL; *lymphoplasmocytic lymphoma*) jest nowotworem złożonym z małych limfocytów B, komórek limfoplazmatycznych i plazmacytów, przebiegającym zwykle z zajęciem szpiku kostnego, czasami węzłów chłonnych i śledziony, który jednocześnie nie spełnia kryteriów rozpoznania innego nowotworu z małych limfocytów B mogącego również charakteryzować się plazmocytozowym zróżnicowaniem komórkowym [122, 123].

Rozpoznanie

Do rozpoznania WM niezbędne jest stwierdzenie obecności białka monoklonalnego klasy IgM w immunoelektroforezie lub immunofiksacji surowicy krwi oraz nacieczenia szpiku kostnego przez małe limfocyty B z limfoplazmocytozowym i/lub plazmatycznym różnicowaniem. Nacieć może mieć charakter rozlany, śródmiąższowy lub guzkowy, zwykle międzybełczkowy. 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 antygeny CD5, jednak nie tak silną, jak komórki przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) 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 PBL [123, 124]. Pomocne przy rozpoznaniu WM, a szczególnie przy różnicowaniu z innymi chłoniakami, jest badanie cytogenetyczne wykonywane techniką fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH; *fluorescence in situ hybridization*). U 40–50% chorych na WM stwierdza się bowiem del 6q21-25, którą bardzo rzadko obserwuje się w innych nowotworach układu chłonnego. W regionie 6q21 zidentyfikowano gen supresorowy *BLIMP-1*, który odpowiada m.in. za transformację dojrzałej komórki B w komórkę plazmatyczną [119]. W ostatnim czasie opublikowano wyniki badania całego genomu u 30 chorych na WM [125]. Wykazano, że u 90% chorych występuje mutacja pojedynczego nukleotydu w genie *MYD88* (*myeloid differentiation primary response*), który zlokalizowany jest na chromosomie 3p22.2. Mutacja ta prowadzi do zamiany leucyny na prolinę w pozycji 265 (L265P). Mutacji *MYD88* L265P nie obserwowano u chorych na szpiczaka plazmocytozowego (SzP; *plasma cell myeloma*) [125].

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 1 g, dlatego też nie zaleca się rutynowo elektroforezy moczu u większości pacjentów z WM [119]. Oznaczanie stężenia łańcuchów lekkich w surowicy, które jest szeroko rozpowszechnione u chorych na SzP, nie jest rekomendowane w rutynowej diagnostyce WM. Leleu i wsp. [126] 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,

Tabela XXXVIII – Objawy kliniczne makroglobulinemii Waldenströma
Table XXXVIII – 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 nadlepkoci krioglobulinemia choroba zimnych aglutynin neuropatia amyloidoza

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

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

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

oraz objawy związane z obecnością białka monoklonalnego klasy IgM (Tab. XXXVIII). 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 nadlepkkości. 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-gradowej, 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 (SV; *serum viscosity*). Chociaż nie wykazano bezpośredniej i prostej korelacji pomiędzy SV a objawami klinicznymi, to zaobserwowano, że u chorych z SV < 4 cp (*centipoisesis*) (norma 1,8 cp) zwykle nie występują objawy zespołu nadlepkkości [119, 123, 124].

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 [119, 123, 124].

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 nadlepkkości, w przebiegu którego dochodzi do wzrostu przepuszczalności ściany naczyń, co ułatwia powstawanie okołonaczyniowych nacieków z komórek limfoplazmocytowych [119, 123, 124].

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 tzw. chorobami związanymi z obecnością białka IgM (*IgM-related disorders*) oraz na tych z monoklonalną gammopatią o nieustalonym znaczeniu (MGUS; *monoclonal gammopathy of undetermined significance*) (Tab. XXXIX). Chorych

bezobjawowych, u których stwierdza się białko IgM, prawidłowe stężenie hemoglobiny (Hb) i liczbę płytek krwi (PLT) oraz brak morfologicznych cech nacieczenia szpiku przez klonalne limfocyty B, klasyfikuje się do grupy MGUS. Należy podkreślić, że różnicowanie pomiędzy IgM MGUS a bezobjawową WM jest możliwe tylko na podstawie obecności nacieku szpiku w tej ostatniej, natomiast różnicowania takiego nie można dokonać w oparciu o objawy kliniczne. Niektórzy chorzy mogą mieć objawy kliniczne wynikające z obecności nieprawidłowego białka IgM i jego biologicznych właściwości, a nie stwierdza się u nich innych objawów związanych z nacieczeniem narządów przez komórki chłoniakowe. U takich chorych rozpoznaje się tzw. choroby związane z obecnością monoklonalnego białka IgM, które najczęściej objawiają się jako obwodowe neuropatie, krioglobulinemia, choroba zimnych aglutynin lub pierwotna amyloidoza. Białko IgM występuje u tych chorych zwykle w niskim stężeniu i produkowane jest przez mały klon limfocytów B, niewykrywalny badaniem morfologicznym szpiku [124, 127, 128].

Międzynarodowy Indeks Prognostyczny dla makroglobulinemii Waldenströma

Makroglobulinemia Waldenströma ma zwykle przebieg wieloletni i powolnie postępujący, ale u części pacjentów choroba przebiega gwałtownie i rokuje źle. Ghobrial i wsp. wykazali w grupie 337 objawowych chorych na WM, że niezależnymi, negatywnymi czynnikami prognostycznym dla całkowitego przeżycia (OS; *overall survival*) jest wiek > 65 lat oraz powiększenie wątroby i/lub śledziony. Medianę OS chorych liczonego od momentu rozpoznania WM oszacowano na 6,4 roku [129].

Tabela XL – Stratyfikacja chorych wg Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego dla WM
Table XL – Risk stratification acc. to International Prognostic Staging System for Waldenström's Macroglobulinemia

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

Na podstawie wielośrodkowego badania przeprowadzonego u 587 nieleczonych, objawowych chorych wymagających włączenia terapii, sformułowano Międzynarodowy Indeks Progностyczny dla WM (IPSSWM; *International Prognostic Staging System for Waldenström's Makroglobulinemia*) [131]. Wyodrębniono 5 niekorzystnych czynników ryzyka, takich jak wiek > 65 lat, stężenie Hb ≤ 11,5 g%, liczba PLT ≤ 100 G/l, stężenie β₂-mikroglobuliny w surowicy > 3 mg/l oraz stężenie białka monoklonalnego IgM > 70 g/l. W zależności od liczby czynników ryzyka oszacowano prawdopodobieństwo 5-letniego OS na 87%, 68% i 36% odpowiednio w grupie chorych niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka (Tab. XI) [130].

Diagnostyka różnicowa

W diagnostyce różnicowej WM należy uwzględnić SzP klasy IgM, chłoniaka strefy brzeżnej (MZL; *marginal zone lymphoma*), MCL oraz inne chłoniaki B-komórkowe wytwarzające monoklonalne białko IgM.

W szpiczaku plazmocytowym klasy IgM stwierdza się nacieczenie szpiku przez patologiczne plazmocyty, obecność zmian osteolitycznych w kościach oraz niewydolność nerek. Niewydolność nerek obserwuje się bardzo rzadko u chorych na WM, głównie w przypadku dominującego wytwarzania łańcuchów lekkich, amyloidozy czy krioglobulinemii. Pomocne przy różnicowaniu może być badanie cytogenetyczne metodą FISH, w którym u chorych na SzP stwierdza się zwykle obecność del 13q, t(11;14) lub t(4;14). Za rozpoznaniem SzP przemawia również obecność klonalnych rearanżacji w genie kodującym łańcuch ciężki Ig (IgH), które są nieobecne w przypadku WM [119]. Schuster i wsp. scharakteryzowali grupę 21 chorych na SzP klasy IgM, u których występowało białko monoklonalne IgM, co najmniej 10% nacieku z plazmocytołów w szpiku kostnym, zmiany osteolityczne w kościach i/lub t(11;14) w badaniu FISH [131]. Jednak różnicowanie pomiędzy SzP klasy IgM a WM jest trudne, szczególnie u chorych bez zmian osteolitycznych czy bez obecności t(11;14), a jednocześnie z cechami immunofenotypowymi komórek nowotworowych w szpiku wskazującymi na rozpoznanie SzP. Należy pamiętać, że bardzo rzadko zmiany osteolityczne opisuje się również u chorych na WM. Pomocne w takich przypadkach może być określenie nowej mutacji MYD88 L265P, która występuje u chorych na WM, ale nie stwierdza się jej w SzP [119].

Chłoniak strefy brzeżnej, podobnie jak WM, składa się z limfocytów i komórek limfoplazmocytoidalnych, które wykazują powierzchniową i cytoplazmatyczną ekspresję IgM+. Dlatego różnicowanie pomiędzy tym chłoniakami, a w szczególności chłoniakiem strefy brzeżnej śledziony (SMZL; *splenic marginal zone lymphoma*), a WM może być trudne. W SMZL dominuje splenomegalia, rzadko dochodzi do zajęcia węzłów chłonnych czy tkanki pozawęzłowej. W badaniu immunofenotypowym komórki SMZL, podobnie jak WM, wykazują ekspresję antygenów pan-B (CD19+, CD20+, CD22+ i powierzchniowe Ig), ale w SMZL obserwuje się nadekspresję antygenów CD22+ i CD11c+, a w WM częściej stwierdza się ekspresję CD25+ (88% vs 44%). Antygen CD103 jest zawsze ujemny w przypadku WM, a dodatni u ok. 40% chorych na SMZL. Wydaje się więc, że różnica

w ekspresji antygenów CD22 i CD25 może ułatwić diagnozę. Wykazano ponadto, że stosunek łańcuchów lekkich κ/λ wynosi 1,2:1 w SMZL i 4,5:1 w WM. Głównym markerem cytogenetycznym w WM jest del6q (40–50% chorych), podczas gdy w SMZL stwierdza się del7q (19% chorych), +3q (19% chorych) czy +5q (10% chorych). Mutację MYD88 L265P obserwuje się u większości pacjentów z WM, a tylko u 10% chorych na SMZL [119, 123–125].

W MCL obserwuje się nacieczenie szpiku przez monomorficzne komórki, powiększenie węzłów chłonnych i śledziony oraz nacieki w narządach pozawęzłowych, najczęściej w przewodzie pokarmowym. U większości chorych na MCL stwierdza się t(11; 14) [119, 123, 124].

Chłoniak grudkowy (FL; *follicular lymphoma*) charakteryzuje się naciekiem szpiku przez małe, monomorficzne limfocyty B z wpuklonym jądrem, a u 70–90% chorych stwierdza się klonalne rearanżacje genu BCL-2 [119, 123, 124].

Wskazania do rozpoczęcia leczenia

U chorych bezobjawowych, u których niezależnie od stężenia białka monoklonalnego IgM i stopnia nacieczenia szpiku przez komórki chłoniakowe nie stwierdza się objawów ogólnych, hepatosplenomegalii, powiększenia węzłów chłonnych, niedokrwistości czy małopłytkowości, nie powinno się rozpoczynać chemioterapii. Chorzy ci powinni być obserwowani i monitorowani w pierwszym roku od rozpoznania WM co 2–3 miesiące, natomiast po upływie roku co 3–6 miesięcy, jeśli choroba jest stabilna. Leczenie powinno rozpoczynać się wówczas, gdy wystąpi jedno z poniższych wskazań:

- stężenie Hb < 10 g/dl lub liczba PLT < 100 G/l, związane z WM,
- znaczne powiększenie węzłów chłonnych (*bulky tumor*),

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

Grupy chorych	Rodzaj leczenia
Chorzy kwalifikujący się do autoSCT	
Cytopenie	R-CD, R-CP, R-T
Duże stężenie IgM	R-CHOP, R-CD, R-COP, R-CP
Chorzy niekwalifikujący się do autoSCT	
Cytopenie	R-CD, R-CP, R-T
Duże stężenie IgM	R-F, R-G, CC, FC, R-CC, R-FC
Obecność chorób towarzyszących	
– Małe stężenie IgM i cytopenie	Rytuksymab
– Starszy wiek i powolna progresja choroby	Chlorambucyl
autoSCT – autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, R-CD – rytuksymab + cyklofosfamid + deksametazon, R-CP – rytuksymab + cyklofosfamid + prednizon, R-T – rytuksymab + talidomid, R-CHOP – rytuksymab + adriamycyna + winkrystyna + prednizon, R-F – rytuksymab + fludarabina, R-C – rytuksymab + kladrybina, CC – kladrybina + cyklofosfamid, FC – fludarabina + cyklofosfamid, R-CC – rytuksymab + kladrybina + cyklofosfamid, R-FC – rytuksymab + fludarabina + cyklofosfamid.	

- znaczne, objawowe powiększenie śledziony lub wątroby,
- objawy zespołu nadlepkkości,
- umiarkowane do ciężkich lub postępujące obwodowe neuropatie,
- objawowa amyloidoza, krioglobulinemia lub choroba zimnych aglutynin [127, 132, 133].

Leczenie pierwszej linii

Wybór leczenia pierwszej linii zależy od tego, czy chory jest kandydatem do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (autoSCT; *autologous stem cell transplantation*), czy w obrazie klinicznym dominują objawy cytopenii, czy też objawy związane z obecnością białka IgM. U chorych, u których planowany jest w przyszłości autoSCT, nie zaleca się stosowania analogów zasad purynowych czy chlorambucylu *à la longue*, z uwagi na potencjalne trudności w kolekcjonowaniu komórek macierzystych. Z kolei u chorych niebędących kandydatami do autoSCT wybór terapii zależy nie tylko od obecności cytopenii czy wielkości stężenia IgM, ale także od występowania chorób towarzyszących (*comorbidities*). Rekomendacje dla poszczególnych grup chorych przedstawiono w tabeli XLI [127]. Należy jednak podkreślić, że do tej pory brak jest randomizowanych badań, które wskazywałyby, jaki rodzaj chemio-/immunoterapii jest najbardziej optymalny i przekłada się na wydłużenie OS chorych.

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

Rodzaj terapii	Poziom rekomendacji
Monoterapia	
Kładrybina lub Fludarabina	A
Chlorambucyl	B
Talidomid	B
Rytuksymab	B
Alemtuzumab	B
Bortezomib	B
Polichemioterapia	
CC lub FC	B
R-F	B
R-CC	B
T-Dex	B
R-FC	C
R-CHOP	C
Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych	
autoSCT	B
alloSCT	C

CC – kładrybina + cyklofosfamid, FC – fludarabina + cyklofosfamid, R-F – rytuksymab + fludarabina, R-CC – rytuksymab + kładrybina + cyklofosfamid, T-Dex – talidomid + deksametazon, R-FC – rytuksymab + fludarabina + cyklofosfamid, R-CHOP – rytuksymab + adriamycyna + winkrystyna + prednizon, autoSCT – autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, alloSCT – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych.

Osobnego podejścia terapeutycznego wymagają pacjenci z objawami zespołu nadlepkkości, krioglobulinemią czy ciężkimi cytopeniami wynikającymi z obecności zimnych aglutynin lub immunologicznej małopłytkowości. U takich chorych należy rozpocząć terapię od wykonania plazmaferez. Zwykle 2–3 zabiegów pozwala na zmniejszenie stężenia białka IgM o 30–60%. Plazmaferezy zaleca się u chorych z objawami wynikającymi z obecności IgM lub jeśli SV > 3,5 cp. Po uzyskaniu redukcji białka IgM i ustąpieniu ww. objawów, należy rozpocząć leczenie pierwszej linii zgodnie z rekomendacjami przedstawionymi w tabeli XLI.

U chorych z neuropatią spowodowaną obecnością białka IgM można stosować dożylnie wlewy Ig, sterydoterapię i plazmaferezy. Bardzo dobre efekty daje stosowanie rytuksymabu w monoterapii lub w połączeniu z cyklofosfamidem [134, 135].

Leczenie kolejnej linii

Wybór leczenia kolejnej linii zależy od rodzaju terapii zastosowanej w pierwszej linii, odpowiedzi na leczenie oraz od czasu jej trwania. Powtórzenie terapii jest zasadne, jeśli wcześniejsza odpowiedź trwała co najmniej 12 miesięcy. Jeśli natomiast była krótsza, zaleca się zastosowanie innego rodzaju chemioterapii [127, 132, 133]. Rekomendowane terapie przedstawiono w tabeli XLII [127].

Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych jest opcją terapeutyczną u chorych z grupy wysokiego ryzyka, poniżej 65. roku życia, z nawrotem lub pierwotną opornością choroby. Szacowane 5-letnie przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) i 5-letnie OS osiąga odpowiednio 33% i 61% chorych. Zachowana chemiowrażliwość jest najważniejszym czynnikiem wpływającym na jakość i czas trwania remisji oraz odległe wyniki (PFS i OS) leczenia autoSCT. Na obecną chwilę brak jest perspektywnych badań, które dokładnie definiowałyby grupę chorych mogących odnieść największe korzyści z zastosowania wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganą autoSCT oraz miejsce takiej terapii w leczeniu chorych na WM [127, 132, 133].

Z kolei przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (*alloSCT; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) jest procedurą obciążoną wysokim ryzykiem śmiertelności okołoprzeszczepowej i powinno być rozważane jedynie w kontekście badań klinicznych. Procedura ze zredukowanym kondycjonowaniem (*RIC-alloSCT; reduced-intensity conditioning alloSCT*), podobnie jak autoSCT, może być rozważana u młodych chorych, z zaawansowaną WM, w kolejnym nawrocie lub z pierwotną opornością choroby [119, 127, 132, 133].

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

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

Badania własne zostały przeprowadzone zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej i zaakceptowane przez lokalną Komisję Bioetyki, a ich uczestnicy wyrazili pisemną zgodę na udział.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Krajowy Rejestr Nowotworów, Polska 2010, <http://epid.coi.waw.pl/krn>; dostęp 21.12.2012.
- [2] <http://www.rarecare.eu/rarecancers/rarecancers.asp>, dostęp 21.12.2012.
- [3] W: McKenna RW, Kyle RA, Kuehl WM, eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC; 2008. p. 200–213.
- [4] Kristinsson SY, Landgren O, Dickman PW, Derolf ÅR, Björkholm M. Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. *J Clin Oncol* 2007;25:1993–1999.
- [5] Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood* 2008;111:2521–2526.
- [6] Turesson I, Velez R, Kristinsson SY, Landgren O. Patterns of improved survival in patients with multiple myeloma in the twenty-first century: a population-based study. *J Clin Oncol* 2010;28:830–834.
- [7] American Cancer Society, Multiple myeloma survival rates by stage, revised 24 Jul. 2012, <http://www.cancer.org/cancer/multiplemyeloma/detailedguide/multiple-myeloma-survival-rates>; dostęp 21.12.2012.
- [8] Bird JM, Owen RG, D'Sa S, Snowden JA, Pratt G, Ashcroft J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *Br J Haematol* 2011;154:32–75.
- [9] Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121:749–757.
- [10] Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23:3–9.
- [11] Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Harvey TC, Drayson MT. Serum test for assessment of patients with Bence Jones myeloma. *Lancet* 2003;361:489–491.
- [12] Drayson M, Tang LX, Drew R, Mead GP, Carr-Smith H, Bradwell AR. Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. *Blood* 2001;97:2900–2902.
- [13] Al-Quran SZ, Yang L, Magill JM, Braylan RC, Douglas-Nikitin VK. Assessment of bone marrow plasma cell infiltrates in multiple myeloma: the added value of CD138 immunohistochemistry. *Hum Pathol* 2007;38:1779–1787.
- [14] Ng AP, Wei A, Bhurani D, Chapple P, Feleppa F, Juneja S. 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.
- [15] 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.
- [16] D'Sa S, Abildgaard N, Tighe J, Shaw P, Hall-Craggs M. Guidelines for the use of imaging in the management of myeloma. *Br J Haematol* 2007;137:49–63.
- [17] Dimopoulos MA, Mouloupos LA, Maniatis A, Alexanian R. Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. *Blood* 2000;96:2037–2044.
- [18] Dimopoulos MA, Kiamouris C, Mouloupos LA. Solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999;13:1249–1257.
- [19] Kyle RA, Maldonado JE, Bayrd ED. Plasma cell leukemia. Report on 17 cases. *Arch Intern Med* 1974;133:813–818.
- [20] 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.
- [21] Durie BG. The role of anatomic and functional staging in myeloma: description of Durie/Salmon plus staging system. *Eur J Cancer* 2006;42:1539–1543.
- [22] Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, Charbonnel C, Garban F, Hulin C, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Blood* 2007;109:3489–3495.
- [23] Kumar SK, Mikhael JR, Buadi FK, Dingli D, Dispenzieri A, Fonseca R, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines. *Mayo Clin Proc* 2009;84:1095–1110.
- [24] Avet-Loiseau H, Durie BGM, Cavo M, Attal M, Gutierrez N, Haessler J, et al. Combining fluorescent *in situ* hybridization data with ISS staging improves risk assessment in myeloma: an International Myeloma Working Group collaborative project. *Leukemia* 2012;1–7.
- [25] Stella-Hołowiecka B, Dmoszyńska A. Czynniki prognostyczne i klasyfikacje zaawansowania choroby. „Szpiczak Mnogi”, pod red. Warszawa: Anny Dmoszyńskiej. ANmedia; 2009, 39–50.
- [26] Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467–1473.
- [27] Walker BA, Wardell CP, Melchor L, Hulki S, Potter NE, Johnson DC, et al. Intraclonal heterogeneity and distinct molecular mechanisms characterize the development of t(4;14) and t(11;14) myeloma. *Blood* 2012;120:1077–1086.
- [28] Ito T, Ando H, Suzuki T, Ogura T, Hotta K, Imamura Y, et al. Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. *Science* 2010;327:1345–1350.
- [29] Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, Caravita T, Falcone A, Callea V, et al. Oral melphalan, prednisone and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 2008;112:3107–3114.
- [30] Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 2007;370:1209–1218.
- [31] Hulin C, Facon T, Rodon P, Pegourie B, Benboubker L, Doyen C, et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly

- diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3664-3670.
- [32] Waage A, Gimsing P, Fayers P, Abildgaard N, Ahlberg L, Björkstrand B, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 2010;116:1405-1412.
- [33] Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, Ammerlaan R, Wittebol S, Sinnige H, et al. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 Study. *J Clin Oncol* 2010;28:3160-3166.
- [34] Beksac M, Haznedar R, Firatli-Tuglular T, Ozdogu H, Aydogdu I, Konuk N, et al. Addition of thalidomide to oral melphalan/prednisone in patients with multiple myeloma not eligible for transplantation: results of a randomized trial from the Turkish Myeloma Study Group. *Eur J Haematol* 2011;86:16-22.
- [35] Dimopoulos MA, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Shpilberg O, Kastritis E, et al. VMP (Bortezomib, Melphalan, and Prednisone) is active and well tolerated in newly diagnosed patients with multiple myeloma with moderately impaired renal function, and results in reversal of renal impairment: cohort analysis of the phase III VISTA study. *J Clin Oncol* 2009;27:6086-6093.
- [36] Vij R. Carfilzomib in multiple myeloma. *Clin Adv Hematol Oncol* 2012;10:591-593.
- [37] Palumbo A, Cavallo F. Have drug combinations supplanted stem cell transplantation in myeloma? *Blood* 2012;120:4692-4698.
- [38] Jagannath S, Vij R, Stewart AK, Trudel S, Jakubowiak AJ, Reiman T, et al. An open-label single-arm pilot phase II study (PX-171-003-A0) of low-dose, single-agent carfilzomib in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012;12:310-318.
- [39] Hájek R, Bryce R, Ro S, Klencke B, Ludwig H. Design and rationale of FOCUS (PX-171-011): a randomized, open-label, phase 3 study of carfilzomib *versus* best supportive care regimen in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (R/R MM). *BMC Cancer* 2012;12:415.
- [40] Rajkumar SV. Doublets, triplets, or quadruplets of novel agents in newly diagnosed myeloma? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:354-361.
- [41] Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, Dimopoulos MA, Bladé J, Mateos MV, et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood* 2011;118:4519-4529.
- [42] Lokhorst H, Einsele H, Vesole D, Bruno B, San Miguel J, Pérez-Simon JA, et al. International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group consensus statement regarding the current status of allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2010;28:4521-4530.
- [43] Reeder CG, Reece DE, Kukreti V, Chen C, Trudel S, Laumann K, et al. Once - *versus* twice - weekly bortezomib induction therapy with CyBorD in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010;115:3416-3417.
- [44] San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906-917.
- [45] Ludwig H, Durie BG, McCarthy P, Palumbo A, San Miguel J, Barlogie B, et al. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood* 2012;119:3003-3015.
- [46] Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, Bell SE, Szubert AJ, Brown JM, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood* 2012;119:7-15.
- [47] Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillet D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1782-1791.
- [48] Sarasquete ME, García-Sanz R, González D, Martínez J, Mateo G, Martínez P, et al. Minimal residual disease monitoring in multiple myeloma: a comparison between allelic-specific oligonucleotide real-time quantitative polymerase chain reaction and flow cytometry. *Haematologica* 2005;90:1365-1372.
- [49] Paiva B, Vidriales MB, Cerveró J, Mateo G, Pérez JJ, Montalbán MA, et al. GEM (Grupo Español de MM)/PETHEMA (Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatías Malignas) Cooperative Study Groups. Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation. *Blood* 2008;112:4017-4023.
- [50] Martínez-Sánchez P, Montejano L, Sarasquete ME, García-Sanz R, Fernández-Redondo E, Ayala R, et al. Evaluation of minimal residual disease in multiple myeloma patients by fluorescent-polymerase chain reaction: the prognostic impact of achieving molecular response. *Br J Haematol* 2008;142:766-774.
- [51] Putkonen M, Kairisto V, Juvonen V, Pelliniemi TT, Rauhala A, Itälä-Remes M, Remes K. Depth of response assessed by quantitative ASO-PCR predicts the outcome after stem cell transplantation in multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2010;85:416-423.
- [52] Jakubowiak A. Management strategies for relapsed/refractory multiple myeloma: current clinical perspectives. *Semin Hematol* 2012;49(suppl. 1):s16-s32.
- [53] Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2012;87:79-88.
- [54] Dimopoulos MA, Zervas K, Kouvatseas G, Galani E, Grigoraki V, Kiamouris C, et al. Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma. *Ann Onc* 2001;12:991-995.
- [55] Palumbo A, Giaccone L, Bertola A, Pregno P, Bringhen S, Rus C, et al. Low-dose thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage therapy for advanced myeloma. *Haematologica* 2001;86:399-403.
- [56] Mikhael JR, Belch AR, Prince HM, Lucio MN, Maiolino A, Corso A, et al. High response rate to bortezomib with or without dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: results of a global phase 3b expanded access program. *Br J Haematol* 2009;144:169-175.
- [57] Orłowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, Bladé J, Hájek R, Spencer A, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol* 2007;25:3892-3901.
- [58] Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007;357:2133-2142.
- [59] Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123-2132.
- [60] Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, Niesvizky R, Attal M, Stadtmauer EA, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23:2147-2152.

- [61] Stradwick S, Freemantle N, Snowden J. Comparative effectiveness lenalidomide plus dexamethasone for the treatment of refractory/relapsed multiple myeloma: systematic review and mixed treatment comparison. *Blood (ASH)* 2012;120. abstr. 4076.
- [62] Garcia-Sanz R, Gonzales-Porras JR, Hernandez JM, Polo-Zarzuela M, Sureda A, Barrenetxea C, et al. The oral combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is effective in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2004;18:856-863.
- [63] Pineda-Roman M, Zangari M, van Rhee F, Anaissie E, Szymonifka J, Hoering A, et al. VTD combination therapy with bortezomib-thalidomide-dexamethasone is highly effective in advanced and refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2008;22:1419-1427.
- [64] Palumbo A, Ambrosini MT, Benevolo G, Pregno P, Pescosta N, Callea V, et al. Bortezomib, melphalan, prednisone, and thalidomide for relapsed multiple myeloma. *Blood* 2007;109:2767-2772.
- [65] Terpos E, Kastritis E, Roussou M, Heath D, Christoulas D, Anagnostopoulos N, et al. The combination of bortezomib, melphalan dexamethason and intermitten thalidomide is an effective regimen for relapsed/refractory myeloma and is associated with improvement of abnormal bone metabolism and angiogenesis. *Leukemia* 2008;22:2247-2256.
- [66] Richardson PG, Xie W, Jagannath S. Lenalidomide (R), bortezomib (V), and dexamethason (D) in patients (PTS) with relapsed (REL) and relapsed/refractory (REL/REF) multipla myeloma(MM): efficacy and safety data after 3 years of follow up in multicenter phase II trial. *Hematologica* 2011;96(suppl.1). S105.
- [67] Palumbo A, Gay F, Bringhen S, Falcone A, Pescosta N, Callea V, et al. Bortezomib, doxorubicin and dexamethason in advanced multiple myeloma. *Ann Oncol* 2008;19:1160-1258.
- [68] Ludwig H, Kasparu H, Greil R. Treatment with Bendamustine-Bortezomib-Dexamethasone(BBD) in relapsed/refractory multiple myeloma shows significant acivity and is well tolerated. *Blood (ASH)* 2012;120. abstr. 943.
- [69] Kumar SK, Blade J, Crowley J. Outcome of patients with myeloma relapsing after IMiD and bortezomib therapy: A multicenter study from the International Myeloma Foundation Working Group. *Haematologica* 2010;95(s2). 151 abstr. 0367.
- [70] van de Donk NW, Lokhorst HM, Dimopoulos M, Cavo M, Morgan G, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma in the era of novel agents. *Cancer Treat Rev* 2011;37:266-283.
- [71] Sorrow ML, Sandmaier BM, Storer BE, Maris MB, Baron F, Maloney DG, et al. Comorbidity and disease status based risk stratification of outcomes among patients with acute myeloid leukemia or myelodysplasia receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2007;25:4246-4254.
- [72] Lacy MQ, Haymann SR, Gertz MA, Short KD, Dispenzieri A, Kumar S, et al. Pomalidomide (CC4047) plus low dose dexamethasone (Pom/Dex) is active and well tolerated In lenalidomide refractory multiple myeloma (MM). *Leukemia* 2010;24:1934-1939.
- [73] Demo SD, Kirk CJ, Aujay MA, Buchholz TJ, Dajee M, Ho MN, et al. Antitumor activity of PR-171, a novel reversible inhibitor of the proteasome. *Cancer Res* 2007;67:6383-6391.
- [74] Ludwig H, Bolejack V, Crowley J, Bladé J, Miguel JS, Kyle RA, et al. Survival and years of life lost in different age cohorts of patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2010;28:1599-1605.
- [75] Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011;364:1046-1060.
- [76] Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, Waage A, Wijermans P, Beksaç M, et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials al. *Blood* 2011;118:1239-1247.
- [77] Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol* 2010;28:2259-2266.
- [78] Bridoux F, Delbes S, Sirac C, Pourreau F, Puyade M, Desport E, et al. Renal disorders associated with monoclonal gammopathies: diagnostic and therapeutic progress [in French]. *Presse Med* 2012;41:276-289.
- [79] Leung N. Treating myeloma cast nephropathy without treating myeloma. *J Clin Invest* 2012;122:1605-1608.
- [80] Ying WZ, Allen CE, Curtis LM, Aaron KJ, Sanders PW. Mechanism and prevention of acute kidney injury from cast nephropathy in a rodent model. *J Clin Invest* 2012;122:1777-1785.
- [81] Leung N, Behrens J. Current Approach to Diagnosis and Management of Acute Renal Failure in Myeloma Patients. *Adv in Chron Kid Dis* 2012;19(5):297-302.
- [82] Fish R, Pinney J, Jain P, Addison C, Jones C, Jayawardene S, et al. The incidence of major hemorrhagic complications after renal biopsies in patients with monoclonal gammopathies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1977-1980.
- [83] Hutchison CA, Cockwell P, Stringer S, Bradwell A, Cook M, Gertz MA, et al. Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1129-1136.
- [84] Dimopoulos MA, Terpos E, Goldschmidt H, Alegre A, Mark T, Niesvizky R. Treatment with lenalidomide and dexamethasone in patients with multiple myeloma and renal impairment. *Can Treat Rev* 2012;38: 1012-1019.
- [85] Weide R, Koppler H, Antras L, Smith M, Chang MP, Green J, et al. Renal toxicity in patients with multiple myeloma receiving zoledronic acid vs. ibandronate: a retrospective medical records review. *J Cancer res Ther* 2010;6: 31-35.
- [86] Leleu X. Thrombosis in myeloma treated with IMiDs. *Thrombosis Research* 2012;130:63-65.
- [87] Bilińska M, Usnarska-Zubkiewicz L, Dmoszyńska A. Polineuropatia wywołana talidomidem i bortezomibem u chorych na szpiczaka mnogiego, możliwości leczenia bólu neuropatycznego. *Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej. Współcz Onkol* 2008;12:441-446.
- [88] Bilińska M, Usnarska-Zubkiewicz L, Koszewicz M, Pokryszko-Dragan A, Wróbel T, Kuliczkowski K. Kliniczno-elektrofizjologiczna ocena nerwów obwodowych u chorych na szpiczaka mnogiego. *Acta Haematol Pol* 2009;40:89-96.
- [89] Mileshkin L, Stark R, Day B, Seymour JF, Zeldis JB, Prince HM. Development of neuropathy in patients with myeloma treated with thalidomide: Patterns of occurrence and the role of electrophysiologic monitoring. *J Clin Oncol* 2006;24:4507-4514.
- [90] Plasmati R, Pastorelli F, Cavo M, Petracchi E, Zamagni E, Tosi P, et al. Neuropathy in multiple myeloma treated with thalidomide. *Neurology* 2007;69:573-581.
- [91] Richardson PG, Sonneveld J, Schuster MW, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, et al. Reversibility of symptomatic peripheral neuropathy with bortezomib in the phase III APEX trial in relapsed multiple myeloma: impact of dose-modification guideline. *Br J Haematol* 2009;144:895-903.

- [92] Stillman M, Cata J. Treatment in chemotherapy induced peripheral neuropathy. *Current Pain and Headache* 2006;10:279-287.
- [93] Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005;293:715-722.
- [94] Jiménez-Zepeda VH, Domínguez-Martínez VJ. Acquired activated protein C resistance and thrombosis in multiple myeloma patients. *Thromb J* 2006;4:11-16.
- [95] Kristinsson SY, Pfeiffer RM, Björkholm M, Goldin LR, Schulman S, Blimark C, et al. Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a population-based study. *Blood* 2010;115:4991-4998.
- [96] Kristinsson SY. Thrombosis in multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010:437-444.
- [97] Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008;22:414-423.
- [98] Aapro MS, Link H. September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents. *Oncologist* 2008;13 Suppl 3:33-36.
- [99] Birgegård G. Managing anemia in lymphoma and multiple myeloma. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4:527-539.
- [100] Delforge M, Terpos E, Richardson PG, Shpilberg O, Khuageva NK, Schlag R, et al. Fewer bone disease events, improvement in boneremodeling, and evidence of bone healing with bortezomib plus melphalan-prednisone vs. melphalan-prednisone in the phase III VISTA trial in multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2011;86:372-384.
- [101] Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, cks K, Bell SE, Szubert AJ, 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 11;376:1989-1999.
- [102] Terpos E, Sezer O, Croucher PI, García-Sanz R, Boccadoro M, San Miguel J, et al. European Myeloma Network. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Ann Oncol* 2009;20:1303-1317.
- [103] Terpos FE, Morgan FG, Dimopoulos FMA. International Myeloma Working Group Recommendations for the Treatment of Multiple Myeloma Related Bone Disease. (in press).
- [104] Prommer EE. Palliative oncology: thalidomide. *Am J Hosp Palliat Care* 2010;27:198-204.
- [105] Charliński G, Wiater E, Jędrzejczak WW. Amyloidoza oraz inne dyskracje plazmocytowe: diagnostyka i leczenie. W: Jurczyszyn A, Skotnicki AB, reds. *Wyd. I, Szpiczak mnogi Wybrane zagadnienia, Tom II, Wyd. I Kraków*; 2011. p. 43-67.
- [106] Cohen AD, Comenzo RL. Systemic Light-Chain Amyloidosis: Advances in Diagnosis, Prognosis, and Therapy. *Hematology* 2010;287-294.
- [107] Kumar S, Dispenzieri A, Katzmann JA, Larson DR, Colby CL, Lacy MQ, et al. Serum immunoglobulin free light chain measurement in AL amyloidosis: prognostic value and correlations with clinical features. *Blood* 2010;116:5126-5129.
- [108] Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, 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.
- [109] Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA. New Criteria for Response to Treatment in Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis Based on Free Light Chain Measurement and Cardiac Biomarkers: Impact on Survival Outcomes. *J Clin Oncol* 2012;30:1-9.
- [110] Skinner M, Santhorawala V, Seldin DC, Dember LM, Falk RH, Berk JL, et al. High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study. *Ann Intern Med* 2004;140:85-93.
- [111] Venner CP, Lane T, Foard D, Rannigan L, Gibbs SD, Pinney JH, 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.
- [112] Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, Bello N, Spong J, Reeder CB, et al. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. *Blood* 2012;119:4391-4394.
- [113] Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Rajkumar SV, Therneau TM, Larson DR, et al. POEMS syndrome: Definitions and long-term outcome. *Blood* 2003;101:2496-2506.
- [114] Dispenzieri A. POEMS syndrome. *Blood Reviews* 2007;21:285-299.
- [115] Dispenzieri A. How I treat POEMS syndrome. *Blood* 2012;119:5650-5658.
- [116] 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.
- [117] Pozzi C, D'Amico M, Fogazzi GB, Curioni S, Ferrario F, Pasquali S, et al. Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1154-1163.
- [118] Heilman RL, Velosa JA, Holley KE, Offord KP, Kyle RA. Long-term follow-up and response to chemotherapy in patients with light-chain deposition disease. *Am J Kidney Dis* 1992;20:34-41.
- [119] Ghobrial IM. Are you sure this is Waldenstrom macroglobulinemia? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:586-594.
- [120] Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96.
- [121] Stone MJ, Pascual V. Pathophysiology of Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica* 2010;95:359-364.
- [122] Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2008.
- [123] Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, Fonseca R, Greipp PR, McMaster ML, et al. Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003;30:110-115.
- [124] Dimopoulos MA, Kyle RA, Anagnostopoulos A, Treon SP. Diagnosis and management of Waldenström's macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2005;23:1564-1577.
- [125] Treon SP, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, Cao Y, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2012;367:826-833.
- [126] Leleu X, Xie W, Bagshaw M, Banwait R, Leduc R, Roper N, et al. The role of serum immunoglobulin free light chain in response and progression in waldenström macroglobulinemia. *Clin Cancer Res* 2011;17:3013-3018.
- [127] Dimopoulos MA, Gertz MA, Kastritis E, Garcia-Sanz R, Kimby EK, Leblond V, et al. Update on treatment recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2009;27:120-126.

- [128] 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.
- [129] Ghobrial IM, Fonseca R, Gertz MA, Plevak MF, Larson DR, Therneau TM, et al. Prognostic model for disease-specific and overall mortality in newly diagnosed symptomatic patients with Waldenström macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 2006;133:158-164.
- [130] Morel P, Duhamel A, Gobbi P, Dimopoulos MA, Dhodapkar MV, McCoy J, et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009;113:4163-4170.
- [131] Schuster SR, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Morice W, Aspitia AM, Ansell S, et al. IgM multiple myeloma: disease definition, prognosis, and differentiation from Waldenström's macroglobulinemia. *Am J Hematol* 2010;85:853-855.
- [132] Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A. Treatment of Waldenström's Macroglobulinemia. *Curr Treat Options Oncol* 2007;8:144-153.
- [133] Treon SP. How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009;114:2375-2385.
- [134] Zivković SA. Rituximab in the treatment of peripheral neuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Expert Rev Neurother* 2006;6:1267-1274.
- [135] Kilidireas C, Anagnostopoulos A, Karandreas N, Mouselimi L, Dimopoulos MA. Rituximab therapy in monoclonal IgM-related neuropathies. *Leuk Lymphoma* 2006;47:859-864.