

Contents lists available at [ScienceDirect](#)**Acta Haematologica Polonica**journal homepage: [www.elsevier.com/locate/achaem](http://www.elsevier.com/locate/achaem)**Praca poglądowa/Review**

## **Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2015**



*Recommendations of Polish Myeloma Group concerning diagnosis and therapy of multiple myeloma and other plasmacytic dyscrasias for 2015*

Anna Dmoszyńska<sup>1,\*</sup>, Adam Walter-Croneck<sup>2</sup>, Lidia Usnarska-Zubkiewicz<sup>3</sup>, Beata Stella-Hołowiecka<sup>4</sup>, Jan Walewski<sup>5</sup>, Grzegorz Charliński<sup>6</sup>, Wiesław Wiktor Jędrzejczak<sup>6</sup>, Elżbieta Wiater<sup>7</sup>, Ewa Lech-Marańda<sup>8</sup>, Dominik Dytfeld<sup>9</sup>, Mieczysław Komarnicki<sup>9</sup>, Krzysztof Jamroziak<sup>8</sup>, Tadeusz Robak<sup>10</sup>, Artur Jurczyszyn<sup>11</sup>, Joanna Mańko<sup>2</sup>, Aleksander Skotnicki<sup>11</sup>, Sebastian Giebel<sup>12</sup>, Iwona Hus<sup>1,2</sup>, Ryszard Czepko<sup>13</sup>, Janusz Meder<sup>14</sup>, Bogdan Małkowski<sup>15</sup>, Krzysztof Giannopoulos<sup>2,16</sup>

<sup>1</sup> Samodzielna Pracownia Transplantologii Klinicznej, UM w Lublinie, Lublin, Polska

<sup>2</sup> Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, UM w Lublinie, Lublin, Polska

<sup>3</sup> Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, UM we Wrocławiu, Wrocław, Polska

<sup>4</sup> Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, ŚUM w Katowicach, Katowice, Polska

<sup>5</sup> Klinika Nowotworów Układu Chłonnego w Warszawie, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa, Polska

<sup>6</sup> Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych WUM, Warszawa, Polska

<sup>7</sup> Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolécznictwa w Warszawie, Warszawa, Polska

<sup>8</sup> Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa, Polska

<sup>9</sup> Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, UM w Poznaniu, Poznań, Polska

<sup>10</sup> Klinika Hematologii UM w Łodzi, Łódź, Polska

<sup>11</sup> Klinika Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, Kraków, Polska

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

<sup>13</sup> Oddział Neurochirurgii Szpitala św. Rafała w Krakowie, Kraków, Polska

<sup>14</sup> Oddział Zachowawczy Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego w Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie, Warszawa, Polska

<sup>15</sup> Zakład Medycyny Nuklearnej, Centrum Onkologii w Bydgoszczy, Bydgoszcz, Polska

<sup>16</sup> Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej, UM w Lublinie, Lublin, Polska

\* Adres do korespondencji: Samodzielna Pracownia Transplantologii Klinicznej Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Staszica 11, 20-081 Lublin, Polska. Tel.: +48 81 534 54 68.

Adres email: [anndmosz@wp.pl](mailto:anndmosz@wp.pl) (A. Dmoszyńska).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2015.04.004>

0001-5814/© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

## INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 29.03.2015

Zaakceptowano: 13.04.2015

Dostępne online: 24.04.2015

Słowa kluczowe:

- szpiczak plazmocytowy
- rozpoznanie
- nowe leki
- rozważania lecznicze

Keywords:

- Multiple myeloma
- Diagnosis
- New drugs
- Therapeutic considerations

## A B S T R A C T

New drugs introduced in recent years to the therapy of multiple myeloma patients resulted in better responses and prolongation of overall survival. Therapeutic regimens based on bortezomib, thalidomide and lenalidomide are recommended to most patients in first line therapy. Induction therapy should be accompanied with prolonged treatment composed of consolidation and maintenance. Besides the concept of longer treatment, it is recommended to start therapy in some patients earlier, taking into consideration biomarkers of active disease as well as transplantation procedure offered to older, fit patients. In this article we also described therapeutic recommendation for Waldenström macroglobulinemia and other plasmocytic dyscrasias.

© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

## I EPIDEMIOLOGIA I KLASYFIKACJA

Szpiczak plazmocytowy jest niejednorodnym genetycznie, klonalnym rozrostem komórek plazmatycznych, mających najczęściej zdolność do produkowania immunoglobuliny lub jej fragmentów. Jest nowotworem wywodzącym się z komórek B w końcowym etapie różnicowania, po dokonaniu rekombinacji klasy (zmiana izotypu) łańcucha ciężkiego immunoglobuliny, które w przypadkach typowych wydzielają białko monoklonalne. Nowotwory z komórki plazmatycznej obejmują trzy większe grupy chorób: szpiczak plazmocytowy, izolowany guz plazmatyczno-komórkowy i zespoły związane z odkładaniem się immunoglobulin w tkankach [1].

W 2012 r. szpiczak plazmocytowy (*plasma cell myeloma*) był w Polsce trzecią pod względem liczby nowych zarejestrowanych przypadków chorobą nowotworową układu limfoidalnego u dorosłych (Tab. I). Zachorowalność na szpiczaka na świecie (współczynnik standaryzowany) wynosi 1–8:10<sup>5</sup> mieszkańców i jest większa w krajach zachodniej

półkuli. W Europie wynosi 4,5–6,0:10<sup>5</sup> [2]. Mediana wieku w chwili zachorowania wynosi 65–70 lat. Współczynnik standaryzowany zgonów wynosi 4,1:10<sup>5</sup>.

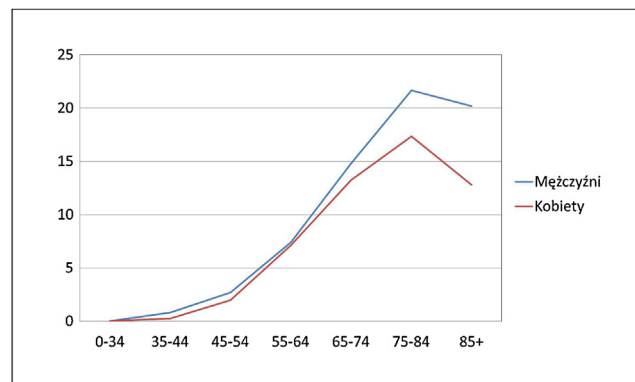
W Polsce zarejestrowano 1413 nowych zachorowań w 2012 r. [3], jednak dane te są najprawdopodobniej zaniżone z powodu niedorejestrowania, na co wskazuje niski wskaźnik zachorowania/zgony (Z/Z = 1,2) (Tab. II).

Szpiczak występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet (1,2:1) 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 65–70 lat. Rozkład współczynników standaryzowanych zachorowań i zgonów w zależności od wieku i płci w 2012 r. w Polsce przedstawiają ryciny 1 i 2. Zachorowania na szpiczaka mają charakter sporadyczny, jednak ryzyko

**Tabela I – Nowotwory układu limfoidalnego – struktura zachorowań. Krajowy Rejestr Nowotworów, Polska 2012**  
**Table I – Neoplasms of lymphoid origin – morbidity rates. National Cancer Registry, Poland 2012**

Rozpoznanie wg ICD-10

Przewlekła białaczka limfocytowa	24%
Chłoniak rozlany z dużych komórek B	24%
Szpiczak plazmocytowy	20%
Chłoniak Hodgkina	10%
Chłoniak grudkowy	5%
Chłoniak z obwodowych komórek T	3%
Inne	13%
	n = 6934



**Ryc. 1 – Współczynniki standaryzowane zachorowań na szpiczaka plazmocyтового w grupach wiekowych wg płci. Polska 2012**

**Fig. 1 – Standardized morbidity rates for multiple myeloma acc. to age and sex. Poland 2012**

**Tabela II – Szpiczak plazmocytowy: zachorowania i zgony według płci. Polska 2012 r**  
**Table II – Multiple myeloma: morbidity and mortality according to sex. Poland 2012**

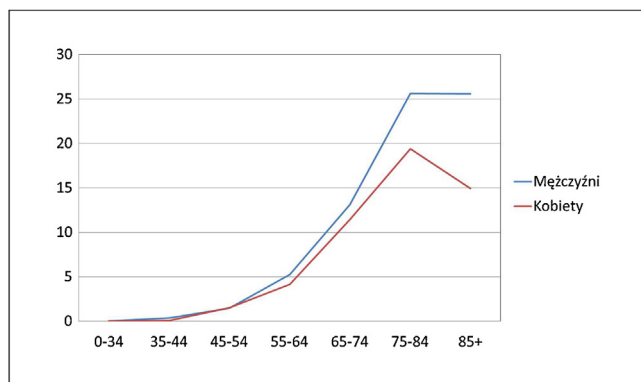
	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni i kobiety
Liczba zachorowań	648	765	1413
Współczynnik standaryzowany	3,21	2,68	2,9
Liczba zgonów	562	661	1223
Współczynnik standaryzowany	2,78	2,14	2,40

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

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

zachorowania jest 3,7-krotnie większe u osób bezpośrednio spokrewnionych z chorymi.

Stanem przednowotworowym szpiczaka jest gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu (MGUS), którą wykrywa się u 3–4% osób w wieku >50 l. i u 5% osób w wieku >70 l., częściej u mężczyzn (1,5:1). U pacjentów z MGUS nie stwierdza się objawów uszkodzenia narządowego wynikającego z rozrostu plazmocytów (zmodyfikowany CRAB – tzw. SLiMCRAB) (Tab. III) [4, 5].



**Ryc. 2 – Współczynniki standaryzowane zgonów chorych na szpiczaka plazmocytowego w grupach wiekowych wg płci. Polska 2012**

**Fig. 2 – Standardized mortality rates for multiple myeloma acc. to age and sex. Poland 2012**

Około 80% przypadków szpiczaka powstaje w wyniku ewolucji MGUS innej niż IgM (non-IgM MGUS), a 20% – MGUS łańcuchów lekkich (LC-MGUS; *light-chain immunoglobulin MGUS*). Ryzyko ewolucji MGUS w kierunku szpiczaka wynosi 0,5–1% na rok, ale jest ono zależne od stężenia i rodzaju białka monoklonalnego, proporcji wolnych łańcuchów lekkich, zawartości plazmocytów w szpiku i współistnienia immunoparezy [6].

Odmiana bezobjawowa szpiczaka (*asymptomatic multiple myeloma*), będąca stanem pośrednim między MGUS a szpiczakiem, występuje u ok. 8% chorych, u których zawartość komórek plazmatycznych w szpiku wynosi zwykle 10–20%, a mediana stężenia białka M w surowicy – 3 g/dl. W ponad 90% przypadków występuje hipogammaglobulinemia, a u ok. 70% chorych stwierdza się monoklonalne łańcuchy lekkie w moczu. Ryzyko rozwinięcia się objawowego szpiczaka u tych chorych wynosi przez pierwsze 7 lat około 10%, a następnie maleje [7, 8]. Podobnie jak w przypadku MGUS u chorych ze szpiczakiem bezobjawowym nie stwierdza się objawów uszkodzenia narządowego, natomiast stężenia białka monoklonalnego lub odsetek plazmocytów w biopsji tkankowej są wyższe (Tab. IV). Szpiczak tłący stanowi niejednorodną grupę stanów, z których u części pacjentów szybko, zwykle w ciągu 2 lat, dochodzi do rozwoju szpiczaka objawowego, a u części będzie utrzymywał się stan bezobjawowy przez wiele lat [9, 10]. Ciągłe nie można jednoznacznie określić czynników rokowniczych progresji MGUS oraz szpiczaka bezobjawowego.

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

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

Z powodu poszerzenia wiedzy dotyczącej biologii choroby, dostępności nowych metod diagnostycznych, a przede wszystkim lepszej oceny rokowania w określonych subpopulacjach pacjentów zmianie uległy pewne kryteria dotyczące rozpoznania szpiczaka plazmacytowego [11–13]. Wynika to również z faktu, że nowe, powszechnie stosowane leki przeciwszpiczakowe są mniej toksyczne niż klasyczna chemioterapia i tym samym decyzja o rozpoznaniu choroby objawowej tożsamej z decyzją o implementacji leczenia przeciwszpiczakowego może być podejmowana łatwiej.

Zmiany w kryteriach diagnostycznych dotyczą:

1. Stosowania nowoczesnych technik obrazowych, w tym głównie badania rezonansu magnetycznego całego ciała, którego wynik stanowi niezależne kryterium diagnostyczne.
2. Podkreślenia, że podstawą jest wykazanie klonalności plazmacytów w biopsji tkankowej przy użyciu immunohistochemii lub cytometrii przepływową, przy jednoczesnym nieuwzględnianiu obecności i stężenia białka monoklonalnego.
3. Wyodrębnienia co najmniej sześćdziesięcioprocentowego odsetka klonalnych plazmacytów w trepanobiopsji lub innej biopsji tkankowej jako niezależnego czynnika diagnostycznego objawowego szpiczaka plazmacytowego.
4. Uwzględnienia nieprawidłowego stężenia wolnych łańcuchów lekkich w surowicy jako niezależnego kryterium diagnostycznego.

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 plazmacytów we krwi obwodowej ponad  $2 \times 10^9/l$

lub ponad 20% leukocytów w rozmazie krwi obwodowej) występuje w 2–5% przypadków szpiczaka.

Isolowany szpiczak kości występuje u ok. 3–5% chorych, w 65% przypadków u mężczyzn, mediana wieku – 55 l. Podobne cechy demograficzne wykazuje postać pozakostna szpiczaka.

Amyloidoza łańcuchów lekkich (dawniej pierwotna) występuje najczęściej w przypadkach MGUS, ale rozwija się u ok. 10% chorych na szpiczaka. Mediana wieku – 64 l., 65–70% chorych stanowią mężczyźni. Choroba łańcuchów lekkich lub ciężkich towarzyszy rozpoznaniu szpiczaka – w 65% przypadków, lub MGUS. Zespół POEMS stanowi 1–2% przypadków rozrostów plazmacytów [14].

Najnowsze badania populacyjne chorych na szpiczaka, oparte na danych z rejestrów europejskich i USA, wskazują na poprawę względnego przeżycia 5-letniego z niespełna 30% do blisko 60%, która wystąpiła między połową lat 90. a początkiem XXI w. u chorych w wieku ≤ 65. rż. [15–17]. 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 [18].

#### PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] McKenna RW, Kyle RA, Kuehl WM, et al. Plasma cell neoplasms. W: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC; 2008. p. 200–213.
- [2] Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013;24:vi133–vi137.
- [3] Krajowy Rejestr Nowotworów. Polska 2012; <http://onkologia.org.pl/raporty/>; dostęp 22.03.2015.
- [4] Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)



- consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 2009;113:5412-5417.
- [5] Weiss BM, Abadie J, Verma PA, et al. Monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood* 2009;113:5418-5422.
  - [6] Turesson I, Kovalchik SA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of lymphoid and myeloid malignancies: 728 cases followed up to 30 years in Sweden. *Blood* 2014;123:338-345.
  - [7] Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002;346:564-569.
  - [8] Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;356:2582-2590.
  - [9] Rajkumar SV, Merlini G, San Miguel JF. Haematological cancer: Redefining myeloma. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9:494-496.
  - [10] Landgren O, Waxman AJ. Multiple myeloma precursor disease. *JAMA* 2010;304:2397-2404.
  - [11] Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol* 2006;132:410-451.
  - [12] Bird JM, Owen RG, D'Sa S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *Br J Haematol* 2011;154:32-75.
  - [13] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:e538-e548.
  - [14] <http://www.rarecare.eu/rarecancers/rarecancers.asp>, dostęp 21.12.2012.
  - [15] Kristinsson SY, Landgren O, Dickman PW, et al. 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.
  - [16] Brenner H, Gondas A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood* 2008;111:2521-2526.
  - [17] Turesson I, Velez R, Kristinsson SY, et al. 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.
  - [18] <http://www.cancer.org/cancer/multiplemyeloma/detailedguide/multiple-myeloma-survival-rates>, dostęp 22.03.2015.

## II ROZPOZNANIE SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO

### Kryteria diagnostyczne szpiczaka objawowego

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

Biopsja aspiracyjna jest badaniem pomocniczym i nie może stanowić podstawy rozpoznania szpiczaka. W przypadku dysproporcji w ocenie odsetka plazmocytoów między trepanobiopsją a rozmazem szpiku za wartość wiążącą uznaje się wartość wyższą.

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

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

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

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

### Uzasadnienie modyfikacji definicji uszkodzenia narządowego warunkującego rozpoznanie objawowego szpiczaka

#### Badania obrazowe

Ze względu na wysoką czułość zaawansowanych technik obrazowych, takich jak: tomografia komputerowa niskiej energii całego ciała (*low-dose whole body CT*), pozytronowa tomografia emisyjna (FDG PET-CT), tomografia rezonansu magnetycznego całego ciała/kości (whole body STIR MRI), klasyczne badanie radiologiczne nie jest metodą preferowaną.

Nowe techniki obrazowe wykazują zmiany w obrębie kości u 80% chorych, u których nie są widoczne przy użyciu klasycznych technik [4]. Dodatkowo umożliwiają one także ocenę zmian pozakostnych, co jest kluczowe zwłaszcza przy podejrzeniu szpiczaka odosobnionego. Badania PET-CT oraz MRI oprócz oceny uszkodzeń kości pozwalają na ocenę funkcjonalną choroby. Nie ma istotnych różnic w czułości między badaniem CT a MRI w wykrywaniu choroby kości u chorych ze szpiczakiem plazmocytoowym. Pojedyncze aktywne ognisko naciekowe bez zmian w kości zobrazowanej w części CT badania PET-CT nie upoważnia do rozpoznania objawowego szpiczaka.

Szczególne znaczenie ma badanie MRI kości [5]. Na podstawie badań określających ryzyko rozwoju objawowej choroby u chorych ze szpiczakiem bezobjawowym według starych kryteriów CRAB uznano, że obecność więcej niż jednego ogniskowego nacieku o wymiarach co najmniej 5 mm każdy świadczy o chorobie objawowej i wymaga

leczenia. Ryzyko progresji wynosiło u tych pacjentów 69–70% w ciągu dwóch lat, a mediana – od 13 do 15 miesięcy [6, 7]. Obecność nacieków rozsianych jest związana ze zwiększonym ryzykiem progresji do szpiczaka objawowego, ale nie ma jednoznacznych danych, które mogą stanowić podstawę rekomendacji do zakwalifikowania tej grupy do chorych ze szpiczakiem plazmocytowym. U tych pacjentów należy zalecić regularną kontrolę stanu kości badaniem MRI co 3–6 miesięcy [8, 9]. Ze względu na wysoką czułość i swoistość zalecanych metod diagnostycznych chorzy z obecnością jedynie osteoporozy (kryterium obecne w poprzednich rekomendacjach) nie powinni być kwalifikowani do populacji chorych objawowych.

#### Stężenie wolnych łańcuchów lekkich w surowicy

Pomiar stężenia wolnych łańcuchów lekkich (niezwiązanych z łańcuchem ciężkim) w surowicy (*Free Light Chains*; FLC) przy użyciu metody nefelometrycznej opartej na poliklonalnych przeciwciałach (Binding Site, UK) jest zalecanym badaniem, zarówno w diagnostyce wstępnej, jak i podczas oceny skuteczności leczenia przeciwszpiczakowego. Metoda ta jest znacznie czulsza w porównaniu z immunofiksacją, przez co weryfikuje większość przypadków szpiczaka niewydzielającego i umożliwia dokładną ocenę remisji choroby. W aktualnej wersji rekomendacji wprowadzono nowe kryterium choroby objawowej pacjentów wcześniej kwalifikowanych do populacji MGUS lub szpiczaka bezobjawowego, tj. stosunek stężenia klonalnych (*involved*) do nieklonalnych (*uninvolved*) wolnych łańcuchów lekkich w surowicy powyżej 100 przy stężeniu łańcuchów klonalnych co najmniej 100 mg/dl. Wynika to z rezultatów badań wskazujących, że ryzyko rozwoju szpiczaka objawowego (według starych kryteriów CRAB) wynosi 72% w ciągu 2 lat, a w ciągu 3 lat – 85% [10].

#### Odsetek plazmocytów w szpiku

Podstawą rozpoznania szpiczaka plazmocytowego jest badanie immunohistochemiczne kości (trepanobiopsja) lub biopsji tkankowej w przypadku guza pozaszpikowego wykazujące obecność klonalnych plazmocytów. Wartością jednoznacznie upoważniającą do rozpoznania szpiczaka plazmocytowego jest co najmniej 10% klonalnych ( $\kappa$  lub  $\lambda$ ) plazmocytów. Pacjenci z objawowym szpiczakiem, u których odsetek plazmocytów wynosi poniżej 10%, stanowią jedynie 3% wszystkich chorych, stąd zaleca się u nich powtórzenie badania i diagnostykę różnicową w kierunku pierwotnej amyloidozy lub kłębkowego zapalenia nerek. W przypadku obecności ogniska osteolitycznego sugerującego szpiczaka plazmocytowego i niskiego odsetka plazmocytów (tj. poniżej 10) w trepanobiopsji zaleca się wykonanie biopsji podejrzanych ognisk celem weryfikacji rozpoznania. W przypadku potwierdzenia takiego nacieku należy rozpoznać szpiczaka odosobnionego z minimalnym zajęciem szpiku.

Chorych z odsetkiem klonalnych plazmocytów co najmniej 60% kwalifikuje się do grupy chorych objawowych, także przy braku innych objawów uszkodzenia narządowego. Wynika to z bardzo dużego ryzyka progresji do choroby objawowej (według starych kryteriów CRAB). Należy zaznaczyć, że jest to bardzo niewielka grupa około 2% chorych [11].

#### Perspektywy

Ideą wprowadzenia nowych kryteriów był rozpoczęcie terapii przeciwszpiczakowej u większej grupy chorych, dotychczas kwalifikowanych do grupy bezobjawowych (MGUS lub szpiczak bezobjawowy), mając na uwadze tych, u których ryzyko progresji jest wysokie (tj. wynosi około 70% w ciągu 2 lat). Z drugiej strony trzeba podkreślić, że nie należy wprowadzać terapii u tych chorych, u których ryzyko progresji jest istotnie mniejsze.

Należy oczekiwać, że w związku z szybkim postępem wiedzy dotyczącej szpiczaka kryteria diagnostyczne ulegną w najbliższej przyszłości dalszej ewolucji. Do markerów, które prawdopodobnie mogą zostać wprowadzone jako niezależne kryteria diagnostyczne, należą zmiany cytogenetyczne (zwłaszcza  $\text{del } 17p$ ,  $t[4;14]$  oraz  $1q \text{ amp}$ ), wysoki indeks mitotyczny plazmocytów bądź wzrost stężenia białka M o 10% w ciągu 6 miesięcy. Wymagać to będzie dokładnych analiz określających ryzyko rozwoju choroby objawowej.

#### PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Al-Quran SZ, Yang L, Magill JM, et al. Assessment of bone marrow plasma cell infiltrates in multiple myeloma: the added value of CD138 immunohistochemistry. *Hum Pathol* 2007;38:1779–1787.
- [2] Ng AP, Wei A, Bhurani D, et al. The sensitivity of CD138 immunostaining of bone marrow trephine specimens for quantifying marrow involvement in MGUS and myeloma, including samples with a low percentage of plasma cells. *Haematologica* 2006;91:972–975.
- [3] Rawstron AC, Orfao A, Beksac M, et al. Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica* 2008;93:431–438.
- [4] Regelink JC, Minnema MC, Terpos E, et al. Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma-related bone disease: a systematic review. *Br J Haematol* 2013;162:50–61.
- [5] Dytfeld D, Sosnowski P, Czyż A, et al. The role of the magnetic resonance in diagnosis of multiple myeloma. *Pol Merkur Lekarski* 2007;23:85–88.
- [6] Hillengass J, Fechtner K, Weber MA, et al. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2010;28:1606–1610.
- [7] Kastiris E, Moulouopoulos LA, Terpos E, et al. The prognostic importance of the presence of more than one focal lesion in spine MRI of patients with asymptomatic (smoldering) multiple myeloma. *Leukemia* 2014;28:2402–2403.
- [8] Weber DM, Dimopoulos MA, Moulouopoulos LA, et al. Prognostic features of asymptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol* 1997;97:810–814.
- [9] Merz M, Hielscher T, Wagner B, et al. Predictive value of longitudinal whole-body magnetic resonance imaging in patients with smoldering multiple myeloma. *Leukemia* 2014;28:1902–1908.
- [10] Larsen JT, Kumar SK, Dispenzieri A, et al. Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. *Leukemia* 2013;27:941–946.
- [11] Rajkumar SV, Larson D, Kyle RA. Diagnosis of smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011;365:474–475.

### III CZYNNIKI PROGNOSTYCZNE W SZPICZAKU PLAZMOCYTOWYM

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 pacjent może odnieść największe korzyści terapeutyczne.

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

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 plazmocytozowego wg Duriego i Salmona z roku 1975 [1-3]). Klasyfikacja ta ocenia masę nowotworu w oparciu o badanie stężenia hemoglobiny, wapnia, białka monoklonalnego w surowicy i zmiany osteolityczne w kościach (Tab. VI). Jest ona jednak coraz rzadziej stosowana i zastępuje się ją przez wprowadzoną w 2003 roku klasyfikację Greippa i wsp. znaną jako Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna – ISS (*International Staging*

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

#### Ogólne

- Wiek > 65 lat
- III stadium kliniczne wg Duriego i Salmona lub ISS
- Zły stan ogólny przed leczeniem
- Niewydolność nerek
- Klasa IgA łańcucha ciężkiego
- Łańcuch lekki lambda

#### Histologiczne

- Plazmoblastyczny i niedojrzały typ rozrostu
- Zajęcie szpiku kostnego w postaci litego nacieku

#### Biochemiczne

- Duże stężenie  $\beta_2$ -mikroglobuliny w surowicy (> 3 mg/l, po uwzględnieniu niewydolności nerek)
- Duże stężenie wolnych łańcuchów lekkich (sFLC)
- Podwyższone stężenie LDH w surowicy
- Podwyższone stężenie IL6 w surowicy
- Podwyższone stężenie CRP w surowicy > 6 mg/l
- Duże stężenie rozpuszczalnej postaci CD56 (NCAM) w surowicy

#### Immunologiczne

- Mała ekspresja receptorów CD49e (VLA-5) i CD11a (LFA-1) na powierzchni komórek szpiczakowych
- Duża ekspresja antygenów CD40 i CD28 na powierzchni komórek szpiczakowych
- Obniżenie liczby limfocytów CD4<sup>+</sup>
- Zwiększenie liczby subpopulacji CD8<sup>+</sup>
- Krążące plazmocyty we krwi

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

#### Stadium I (mała masa nowotworu)

Wszystkie poniższe parametry:

- stężenie Hb >10 g/dl (6,205 mmol/l)
- stężenie białka monoklonalnego M: IgG < 50 g/l  
IgA < 30 g/l
- stężenie wapnia w surowicy  $\leq$  11mg/dl (2,75 mmol/l)
- dobowe wydalanie wapnia z moczem < 150 mg (4 mmol/l)
- dobowe wydalanie monoklonalnych łańcuchów lekkich < 4 g
- bez zmian kostnych lub pojedyncze ogniska osteolityczne

#### Stadium II (pośrednia masa nowotworu)

Parametry nieodpowiadające stadium I i III

#### Stadium III (duża masa nowotworu)

Obecny przynajmniej jeden z następujących parametrów

- stężenie Hb < 8,5 g/dl (5,27 mmol/l)
- stężenie białka monoklonalnego M: IgG > 70 g/l  
IgA > 50 g/l
- stężenie wapnia w surowicy > 11 mg/dl (2,75 mmol/l)
- dobowe wydalanie wapnia z moczem > 150 mg (4 mmol/l)
- dobowe wydalanie monoklonalnych łańcuchów lekkich > 12 g
- liczne zmiany osteolityczne

#### Wydolność nerek

A – stężenie kreatyniny w surowicy < 2 mg/dl (176,9 mmol/l)

B – stężenie kreatyniny w surowicy > 2 mg/dl (176,9 mmol/l)

**Tabela VII – Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytozowego (ISS)**  
**Table VII – International staging system for plasma cell myeloma (ISS)**

Stadium	Parametr	Mediana czasu przeżycia
ISS 1	$\beta_2$ -M < 3,5 mg/l alb > 3,5 g/dl	62 miesiące
ISS 2	$\beta_2$ -M < 3,5 mg/l alb < 3,5 g/dl lub $\beta_2$ -M 3,5–5,5 mg/l	44 miesiące
ISS 3	$\beta_2$ -M > 5,5 mg/l	29 miesięcy

System). Klasyfikacja ta uwzględnia dwa proste, powszechnie stosowane parametry: stężenie  $\beta_2$ -mikroglobuliny ( $\beta_2$ -M) i albuminy w surowicy (Tab. VII).

Od wielu lat prowadzone są badania mające na celu zidentyfikowanie i określenie cech o znaczeniu prognostycznym. Opisano liczne czynniki rokownicze, poczynając od ogólnoklinicznych, takich jak: wiek, stan ogólny, niewydolność nerek czy niedokrwistość, po bardziej szczegółowe biochemiczne (LDH, IL6, CRP), immunologiczne (np. aberrantny immunofenotyp, immunopareza CD4, CD8, TNF, VEGF), patomorfologiczne (np. plazmoblastyczny typ rozrostu). Największe znaczenie rokownicze mają w szpiczaku plazmocytozowym zaburzenia cytogenetyczne. Główny podział szpiczaka definiuje dwie jego główne postaci: hiperdiploidalną i niehiperdiploidalną. Postać hiperdiploidalna, cechująca się obecnością trisomii chromosomów nieparzystych, wskazuje na łagodniejszy przebieg choroby. Postać niehiperdiploidalna obejmuje przypadki charakteryzujące się zwykle agresywniejszym przebiegiem choroby i obecnością translokacji IGH. Do najważniejszych translokacji z zaangażowaniem genu IGH należą: t(11;14), t(4;14) i t(14;16). Progresa szpiczaka w obu postaciach wiąże się z pojawianiem się



**Tabela VIII – Klasyfikacja cytogenetyczna szpiczaka plazmocytoowego wg IMWG 2009**  
**Table VIII – Cytogenetic classification of multiple myeloma acc. IMWG 2009**

Postać szpiczaka	Odsetek chorych	Cechy kliniczne
Z hiperploidią	45%	Zmiana bardziej korzystna, IgG-κ, starsi pacjenci
Bez hiperploidii	40%	Postać bardziej agresywna, IgA-λ, młodszy pacjenci
<b>1. Translokacja w genie cykliny D</b>	<b>18%</b>	
t(11;14)(q13;q32)	16%	Zwiększenie ekspresji genu CCND1; lepsze rokowanie; zmiany kostne. Dwa podtypy w badaniu GEP
t(6;14q)(p21;32)	2%	Cechy podobne jak w CCND1
t(12;14)(p13;q32)	<1%	Z uwagi na rzadkość występowania brak dokładnych opisów
<b>2. Translokacje MMSET (multiple myeloma SET domain)</b>	<b>15%</b>	
t(4;14)(p16;q32)	15%	Zwiększona ekspresja MMSET i FGFR3 (fibroblast growth factor 3) w 75%, niekorzystne rokowanie przy zastosowaniu konwencjonalnej terapii: mniejsza częstość występowania zmian kostnych
<b>3. Translokacja MAF</b>	<b>8%</b>	<b>Przebieg agresywny</b>
t(14;16)(q32;q23)	5%	Potwierdzony przebieg agresywny w co najmniej dwóch seriach badań
t(14;20)(q32;q11)	2%	Agresywny przebieg potwierdzony w jednym badaniu
t(8;14)(q24;q32)	1%	Nieznany wpływ na rokowanie, prawdopodobnie niekorzystny
Niesklasyfikowany (inny)	15%	Różne podtypy, niektóre z wzajemnym nakładaniem

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

Duże ryzyko	Pośrednie ryzyko	Małe ryzyko
niekorzystna sygnatura	del(13) met. cytogenetyczną	t(11;14)
GEP*	hipodiploidia	t(6;14)
del17p	t(4;14) met. FISH	hiperdiploidia
t(14;16) met. FISH	**PCLI ≥ 3%	
t(14;20)		

\*GEP – gene expression profile, profil ekspresji genów  
\*\*PCLI – plasma cell labeling index, indeks znakowania plazmocytoów (tylko w modelu mSMART)  
\*\*\* t(11,14) występuje częściej w białaczce plazmocytoowej

nowych aberracji genetycznych i mutacji genowych. W roku 2009 grupa IMWG przedstawiła klasyfikację cytogenetyczną, którą przedstawiono w tabeli VIII. W oparciu o stwierdzone zmiany cytogenetyczne i obserwacje kliniczne grupa francuskich badaczy przy Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) podzieliła chorych na MM na 3 grupy ryzyka: dużego, pośredniego i małego (Tab. IX) [4]. Podobnie badacze amerykańscy z Mayo Clinic wprowadzili trzy grupy ryzyka: wysokie, pośrednie i standardowe (Tab. IX) [5].

W roku 2012 IMWG połączyła dane płynące z ISS oraz z badania FISH i zaproponowała nowy system rokowniczy iFISH [6] udoskonalony o model prognostyczny uwzględniający 4 parametry: obecność del17p, t(4;14), amp.1q oraz wartość β<sub>2</sub>-mikroglobuliny. Pacjenci, którzy mają prawidłowe wartości β<sub>2</sub>-mikroglobuliny i nie mają del17p lub t(4;14) oraz amp1q, żyją najdłużej, 4-letnie przeżycie w tej grupie chorych wynosi 77%. W grupie najgorzej rokującej, tj.:

**Tabela X – Czynniki definiujące chorych dużego ryzyka wg Moreau i wsp**  
**Table X – Definition of high risk patients acc. Moreau et al**

Parametr	Wartość definiująca UHR	OS 2-letni
ISS	3	0–93% 1–86%
LDH	podwyższone	2–73%
t(4;14) lub/i del17p	obecna	3–52%

u chorych, którzy mają wartości β<sub>2</sub>-mikroglobuliny powyżej 5,5 mg/l i obecność del17p lub t(4;14) lub amp1q, przeżycie 4-letnie przeżycie wynosi jedynie 18%.

Trwają ciągle badania nad udoskonaleniem klasyfikacji prognostycznych. W roku 2014 Moreau i wsp. z grupy IFM zaproponowali w oparciu o ISS kolejną zmodyfikowaną klasyfikację, dodając zwiększoną wartość LDH i obecność t(4;14) lub/i del (17p) (Tab. X) [7]. Oceniany dwuletni OS wyniósł dla grupy bez tych czynników 93%, a przy obecności 3 czynników – 52%.

W chwili obecnej do standardu postępowania w szpiczaku plazmocytoowym należy ocena wskaźników prognostycznych biochemicznych, fenotypowych i cytogenetycznych. Najważniejszym klinicznym czynnikiem prognostycznym jest odpowiedź po leczeniu indukcyjnym [8].

#### PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] International Myeloma Working Group. 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.
- [2] 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.



- [3] 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.
- [4] Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Blood* 2007;109:3489–3495.
- [5] Kumar SK, Mikhael JR, Buadi FK, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines. *Mayo Clin Proc* 2009;84:1095–1110.
- [6] Avet-Loiseau H, Durie BG, Cavo M, 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;27:711–717.
- [7] Moreau P, Cavo M, Sonneveld P, et al. Combination of international scoring system 3, high lactate dehydrogenase, and t(4;14) and/or del(17p) identifies patients with multiple myeloma (MM) treated with front-line autologous stem-cell transplantation at high risk of early MM progression-related death. *J Clin Oncol* 2014;32:2173–2180.
- [8] Stella-Hołowiecka B, Dmoszyńska A. Czynniki prognostyczne i klasyfikacje zaawansowania choroby. W: Dmoszyńska A, red. *Szpiczak Mnogi*. Warszawa: ANmedia; 2009. p. 39–50.

#### IV DIAGNOSTYKA OBRAZOWA

Techniki obrazowania pozwalające na dokładne określenie obecności i zasięgu zmian litycznych w przebiegu szpiczaka stanowią niezbędny element wstępnego postępowania, oceny stadium zaawansowania choroby, jako że uszkodzenie narządów docelowych jest wskazaniem do rozpoczęcia leczenia. W ostatnich 40 latach techniką wstępnej oceny obrazowej pacjentów z podejrzeniem szpiczaka była radiologiczna ocena kośćca lub radiografia całego ciała (WBXR). Począwszy od lat 80. XX wieku zaawansowane technologie obrazowania, takie jak TK, MRI czy PET, umożliwiają zwiększenie ilości informacji dla klinicystów. Technika WBXR charakteryzuje się niskim współczynnikiem wykrywania zmian, co może opóźniać diagnozę i rozpoczęcie leczenia aż do momentu wystąpienia późnych zmian patologicznych. Tomografia komputerowa charakteryzuje się lepszymi współczynnikami wykrywania litycznych zmian kostnych w porównaniu z konwencjonalną radiografią [1] i może prowadzić do zmiany postępowania leczniczego pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, zapobiegając lub opóźniając wystąpienie groźnych powikłań kostnych.

Zalecenia opracowane przez IMWG w 2009 roku wskazywały, że WBXR jest „złotym standardem” oceny zmian kostnych związanych z SzP. Jednakże obecnie wiadomo, że czułość tej metody jest mała, nie nadaje się ona do oceny kręgosłupa i miednicy, a także zmian osteoporotycznych. IMWG dopuszczała w 2009 roku możliwość użycia obrazowania techniką rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance*; MR), jeśli za pomocą WBXR nie stwierdzono zmian osteolitycznych. Jednakże uznano wówczas, że obecność zmian w MR nie pozwala na uznanie choroby za objawową. Dlatego nadal chorobę przebiegającą ze zmianami ogniskowymi widocznymi w MR lecz bez zmian litycznych w WBXR i bez

spełnienia kryteriów CRAB (hiperkalcemia, niewydolność nerek, anemia, zmiany kostne) traktowano jak postać bezobjawową SzP i zalecano jedynie obserwację (bez aktywnego leczenia). Wprowadzenie kryteriów SLIM CRAB zmieniło podejście do tej grupy chorych.

#### Radiologiczne badanie kośćca

Pomimo swoich zalet obejmujących całe dziesięciolecie stosowania, walidację w systemach określania stadium choroby, niski koszt i szeroką dostępność, badania WBXR charakteryzują się ograniczeniami technicznymi możliwości oceny struktur kostnych, złamań i ognisk osteolitycznych. Zmiany lityczne stają się widoczne na konwencjonalnych radiogramach dopiero wtedy, gdy proces zniszczenia kości korowej doprowadzi do utraty 30–50% gęstości mineralnej kości [2]. U pacjentów we wczesnych stadiach szpiczaka z bardzo małymi zmianami litycznymi zmiany te mogą pozostać niewykryte, co może prowadzić do opóźnienia w rozpoczęciu leczenia. Wykrywanie zmian ogniskowych techniką radiografii konwencjonalnej w szkielecie osiowym jest dodatkowo utrudnione przez obecność otaczających tkanek i złożoną strukturę anatomiczną. Pętle jelit znajdujące się ponad kośćmi miednicy mogą dawać mylne wrażenie obecności zmian litycznych w miejscach, w których zmiany te nie są obecne. Ponadto, technika WBXR może nie wykrywać rozmytej utraty gęstości kości korowej. Interwencje chirurgiczne związane ze zmianami kostnymi w obrębie kręgosłupa, planowanie biopsji, identyfikacja zagrożenia złamaniem oraz badania podejrzeń ucisku na rdzeń kręgowy wymagają użycia dodatkowej techniki obrazowania przekrojowego, takiej jak TK czy MRI. Stałe niedoskonałości w wykrywaniu zmian litycznych techniką WBXR mogą prowadzić do notorycznego zaniżania stadium choroby [3]. Ponadto, stosowanie techniki WBXR u pacjentów we wczesnych stadiach szpiczaka może opóźnić rozpoznanie zmian, ponieważ wykrycie zmian kostnych tą techniką wymaga znacznego zaawansowania.

Podczas oceniania nowoczesnych technik obrazowania i porównywania ich czułości oraz specyficzności z WBXR jako aktualnym standardowym badaniem referencyjnym należy mieć na uwadze, że niższy współczynnik wykrywania zmian techniką WBXR może sugerować mniejszą specyficzność nowych technik w przypadku stwierdzenia takich zmian. Na przykład: czy wykrycie zmiany litycznej o wielkości 3–4 mm, która nie zostałaby wykryta techniką WBXR, oznacza zmianę kostną w przebiegu szpiczaka mnogiego? W bezpośrednim porównaniu statystycznym niska specyficzność nowszych technik obrazowania odzwierciedla ich lepsze współczynniki wykrywania zmian w porównaniu z WBXR, ignorując fakt, że wysoka liczba zmian obserwowanych nowszymi technikami, choć niepotwierdzona biopsyjnie, prawdopodobnie faktycznie oznacza zmiany kostne w przebiegu szpiczaka plazmocyto-owego [4].

#### Tomografia komputerowa

Technika tomografii komputerowej charakteryzuje się obiecującymi właściwościami, dzięki którym może ona zastąpić konwencjonalną radiografię w charakterze badania

na obecność zmian kostnych w przebiegu SzP. Zgodnie z przeglądem literatury, TK charakteryzuje się współczynnikiem wykrywania litycznych zmian kostnych 4-33% wyższym niż w przypadku konwencjonalnej radiografii. W niektórych badaniach stwierdzano gorsze, zaś w innych lepsze wykrywanie zmian w obrębie czaszki i żeber techniką TK. W 1985 roku Schreiman i wsp. [5] opublikowali pierwsze badanie wykazujące lepsze współczynniki wykrywania zmian uzyskane dla TK w porównaniu z WBXR. Dzięki postępowi technologicznemu, na przykład opracowaniu protokołów niskodawkowych, tomografia komputerowa zyskała użyteczność w przypadku pacjentów ze szpiczakiem. Horger i wsp. [6] byli pierwszą grupą badawczą, która wykorzystała właściwy metodzie niskodawkowej tomografii komputerowej całego ciała (WBLDCT) wysoki kontrast tkanki kostnej do zbadania protokołów obniżających dawkę promieniowania niezbędnego do wykonania obrazu kości przy jednoczesnym zachowaniu czułości i poziomu szczegółowości obrazu. Po wykonaniu tej pionierskiej pracy technika WBLDCT weszła do standardu opieki w wielu placówkach w Europie. W coraz szerszym stosowaniu techniki WBLDCT miało udział kilka użytecznych cech tej metody, takich jak szybki czas akwizycji (75 sekund), lepsza jakość obrazu bez konieczności stosowania kontrastów dożylnych ze względu na właściwy metodzie wysoki kontrast tkanki kostnej, dawki promieniowania porównywalne z techniką WBXR oraz użyteczność w planowaniu biopsji i interwencji chirurgicznych wykonywanych pod kontrolą technik obrazowych.

W prospektywnym badaniu bezpośrednio porównującym obie techniki w jednym ośrodku w Niemczech dokonano porównania wyników WBLDCT i WBXR uzyskanych od 29 pacjentów. Włączeni do badania pacjenci (13 kobiet, 16 mężczyzn) o średniej wieku 57 lat (44-73) cierpieli na szpiczaka w stadium I-III wg klasyfikacji Duriego i Salmona. Autorzy przedstawili dane porównujące liczbę, rozmiar wykrywanych zmian i charakter zmian obserwowanych w WBLDCT oraz pominiętych w WBXR, zmiany pozakostne, dawkę promieniowania i czas trwania badania. Zmiany liczono, oceniano stopień pewności, z jaką były diagnozowane jako zmiany osteolityczne, oraz kategoryzowano w oparciu o lokalizację anatomiczną w jednym z pięciu regionów kostnych. Najistotniejsze różnice w wykrywaniu zmian oboma metodami w zależności od obszaru ciała dotyczyły pojedynczych zmian w klatce piersiowej (5-krotny wzrost wykrywalności) oraz kilku zmian w obrębie kręgosłupa (3,75-krotny wzrost). Zdolność wykrywania zmian osteolitycznych w obrębie samego kręgosłupa wzrosła siedmiokrotnie dla techniki WBLDCT. Technika WBLDCT u 18 pacjentów wykryła 97 zmian niewykrytych techniką WBXR, podczas gdy liczba zmian wykrywanych techniką WBXR, a niewykrytych techniką WBLDCT wyniosła jedynie 11. Większą liczbę zmian w obrębie kończyn i kopuły czaszki wykrywano techniką WBXR. Zmiany w obrębie kręgosłupa, miednicy i klatki piersiowej charakteryzowały się istotnie większą częstością wykrywania ( $p < 0,001$ ) oraz większą pewnością diagnostyczną w przypadku techniki WBLDCT w porównaniu z techniką WBXR ( $p < 0,02$ ). W obrębie kręgosłupa i miednicy technika WBXR charakteryzowała się większą liczbą niepewnych obserwacji ( $n = 49$ ) w porównaniu z techniką WBLDCT ( $n = 26$ ) [7], co korelowało ze

znanyymi ograniczeniami techniki WBXR w obrazowaniu tych obszarów anatomicznych. W konsekwencji poczynionych obserwacji sposób leczenia zmieniono u 18,2% pacjentów.

W innym badaniu porównującym techniki WBXR i WBLDCT, 39 pacjentów poddawano 18-miesięcznej obserwacji w prospektywnym, randomizowanym badaniu prowadzonym w ośrodku europejskim obejmującym zastosowanie dwóch protokołów WBLDCT oraz WB-MRI jako ocenianych badań obrazowych. Obserwacje uzyskane dzięki użyciu techniki WBLDCT w tym badaniu doprowadziły do zmiany oznaczenia stadium choroby u 18 (stadium zostało podniesione u 16 osób i obniżone u 2 osób). Ogólna ocena stadium dokonywana przez radiologa na podstawie WBLDCT była istotnie skorelowana z wynikami dla WB-MRI ( $k = 0,454$ ,  $p < 0,05$ ). Technika WBLDCT pozwoliła na wykrycie 89,7% zmian szpiczakowych w porównaniu z 69,2% zmian wykrywanych techniką WBXR w korelacji z WB-MRI jako metodą charakteryzowaną [8]. W porównaniu z WBXR, technika WBLDCT dokładniej ocenia skalę uszkodzenia kości, a także w bardziej istotnym stopniu koreluje z wynikami rezonansu magnetycznego całego ciała (WB-MRI) podczas opracowywania wyników w celu określenia stadium choroby.

Princewill i wsp. [9] przeprowadzili retrospektywne badanie mające na celu dokonanie oceny techniki WBLDCT w porównaniu z WBXR we wstępnym określaniu stadium lub zmianie określonego stadium i pacjentów ze szpiczakiem w USA. W badanej kohorcie u 61% pacjentów z prawidłowym wynikiem badania WBXR uzasadnione było podniesienie stadium choroby w oparciu o nieprawidłowy wynik WBLDCT. Całkowita liczba zmian wykrytych techniką TK wyniosła 968 w porównaniu z 248 zmianami wykrytymi radiograficznie ( $p < 0,001$ ). U dziewięciu pacjentów (18%) nie stwierdzono żadnych wykrywalnych zmian w obrazach WBXR i WBLDCT, zaś u 39 z pozostałych 42 pacjentów obserwowano większą liczbę zmian w badaniu TK. W oparciu o uzyskane wyniki 31 przypadków (61%) mogłoby zostać ocenionych jako wyższe stadium, gdyby wstępna ocena dokonywana była w oparciu o WBLDCT nie zaś o WBXR [9].

W innym prospektywnym badaniu 117 pacjentów we wszystkich stadiach szpiczaka, MGUS lub szpiczaka tłęcego się, Wolf i wsp. [1] porównywali techniki WB-MRI i WB-CT z konwencjonalną radiografią, stwierdzając wyższe współczynniki wykrywania zmian dla obu zaawansowanych technik obrazowania. Obrazowanie techniką WB-CT ujawniło dodatkowe istotne obserwacje u 33 spośród 52 (63%) pacjentów. Zarówno WB-MRI, jak i WB-CT zostały ocenione jako techniki lepsze od konwencjonalnej radiografii.

#### Obrazowanie techniką rezonansu magnetycznego

W miarę poszerzania opcji terapeutycznych wydłuża się czas przeżycia pacjentów ze szpiczakiem; technika MRI może pozwalać na wykonywanie kolejnych badań i kontroli bez konieczności ponownej ekspozycji na promieniowanie. Obrazowanie MRI może dostarczyć innego zestawu informacji niż WBXR i TK, na przykład informacji o naciekach szpiku kostnego oraz różnych wzorcach naciekania, dla

których stwierdzono istnienie korelacji z obserwacjami w biopsji szpiku kostnego [10]. W artykule przeglądowym wykazano, że technika MRI charakteryzowała się wyższym (nawet o 82%) współczynnikiem wykrywania zmian ogniskowych w porównaniu z WBXR [10]. Wyższy współczynnik wykrywania zmian techniką MRI może wynikać z faktu, że zmiany wykrywane w ten sposób mogą obejmować nie tylko zmiany osteolityczne, ale również nacieki szpiku kostnego.

Autorzy zaleceń przygotowanych przez IMWG [11] stwierdzają, że u chorych na SzP obrazowanie techniką MR uwidoczni sposób naciekania szpiku kostnego oraz jest metodą stosowaną z wyboru do oceny bolesnych zmian kostnych; pozwala ono na rozpoznanie ucisku rdzenia oraz różnicowanie pomiędzy złośliwym i niezłośliwym podłożem złamań kręgow. Ponadto MR dostarcza wartościowych informacji rokowniczych u chorych na objawową postać SzP i może być przydatne w ocenie CR.

Za pomocą MR można potwierdzić reklasyfikację chorych z postaci bezobjawowej (*smoldering* SzP) do postaci objawowej SzP: w przypadku stwierdzenia co najmniej 1 niebudzącej wątpliwości zmiany ogniskowej o średnicy >5 mm należy takich pacjentów traktować jak chorych z postacią objawową i podjąć odpowiednie leczenie [11].

Zdaniem ekspertów [11], obrazowanie techniką MR należy obecnie do panelu badań stosowanych do oceny zaawansowania odosobnionego guza plazmocytozowego kości.

#### **Eksperci z IMWG podali poniższe zalecenia przy chorobie objawowej:**

1. „Złotym standardem” obrazowania zajęcia szpiku kostnego w przebiegu SzP jest MR.
2. Autorzy zaleceń podkreślają, że MR pozwala potwierdzić zajęcie szpiku kostnego, lecz nie destrukcję kości. Obrazowanie kręgosłupa i miednicy techniką MR umożliwia wykrycie około 90% zmian ogniskowych w przebiegu SzP, dlatego tę metodę można stosować wówczas, gdy obrazowanie całego ciała tą techniką (*whole-body* MR – WBMR) nie jest dostępne.
3. Obrazowanie techniką MR jest metodą z wyboru służącą do oceny bolesnych zmian u chorych na szpiczaka (głównie w szkieletcie osiowym) oraz do wykrywania ucisku rdzenia kręgowego.
4. Obrazowanie MR jest przydatne zwłaszcza do oceny złamań kompresyjnych kręgow, szczególnie gdy szpiczak nie jest aktywny, a ryzyko złamań osteoporotycznych jest znaczne.
5. Liczba ognisk w MR przekraczająca 7 oraz rozlane zajęcie szpiku kostnego korelują z gorszym rokowaniem [11]. Konieczne jest przeprowadzenie prospektywnych badań klinicznych, aby ustalić, czy grupa chorych ze zmianami o tej charakterystyce wymaga bardziej agresywnego sposobu leczenia.
6. Obrazowanie techniką MR może pomóc w lepszym zdefiniowaniu odpowiedzi całkowitej. Należy jednak pamiętać o dużym odsetku wyników fałszywie dodatnich. Z tego powodu oczekuje się, że sprzężenie tej metody z obrazowaniem czynnościowym (np. pozytonowa tomografia emisyjna sprzężona z MR (*positron emission tomography*

MR; PET-MR) lub PET-TK mogą być bardziej przydatne w tym aspekcie. Zdaniem IMWG, nie ma uzasadnienia dla rutynowego stosowania MR w toku obserwacji chorych, zarówno przed rozpoczęciem leczenia, jak i po różnych sposobach terapii. Należy dążyć do tego, aby w nowych badaniach klinicznych uwzględnić MR jako metodę oceny odpowiedzi na leczenie i tym samym zweryfikować jej wartość.

#### **Eksperci z IMWG podali poniższe zalecenia przy chorobie bezobjawowej:**

1. W przypadku więcej niż jednej niebudzącej wątpliwości zmiany ogniskowej o średnicy >5 mm, należy rozpoznać objawową postać SzP, wymagającą leczenia.
2. U chorych, u których ogniskowe zmiany nie są jednoznacznie podejrzone, należy powtórzyć obrazowanie techniką MR po 3–6 miesięcy. W przypadku stwierdzenia progresji choroby należy rozpoznać objawową postać SzP i rozpocząć leczenie. Zaleca się dążenie do zweryfikowania takich ognisk za pomocą biopsji. W przypadku rozlanego zajęcia szpiku kostnego przez SzP, zanim ustali się kryteria rozpoznania objawowej postaci SzP, konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań klinicznych.

#### **Tomografia PET i obrazowanie czynnościowe**

Niektóre z nowoczesnych technik obrazowania pozwalają na ilościowe oznaczenie aktywności choroby. Pozytonowa tomografia emisyjna umożliwia obrazowanie aktywności metabolicznej na drodze wykrywania radioaktywnych znaczników dostarczających informacji o aktywności choroby i może być dzięki temu wykorzystywana do kontroli odpowiedzi pacjentów na leczenie. Wykazano, że technika PET charakteryzuje się skutecznością w wykrywaniu szpiczaka w obszarach niedających się zobrazować techniką MRI. Najistotniejszą zaletą stosowania techniki PET/TK jest możliwość wykrywania aktywności choroby, pozwalająca na rozróżnienie aktywnej i nieaktywnej postaci choroby [12]. Wyniki PET korelują z parametrami klinicznymi i hematologicznymi stwierdzanymi u pacjentów ze szpiczakiem [13] i mogą być wykorzystywane do przewidywania czasu przeżycia [14]. Ograniczenia obrazowania PET obejmują niską specyficzność względem małych zmian litycznych o wielkości poniżej 0,5 cm oraz możliwość generowania wyników fałszywie dodatnich. Fałszywie dodatnie wyniki obrazowania FDG-PET stosowanego w wykrywaniu szpiczaka kostnego mogą wynikać z wykrywania aktywnych metabolicznie obszarów stanu zapalnego lub zakażenia, brązowej tkanki tłuszczowej, zmian pooperacyjnych lub innych nowotworów [15]. W badaniach kontrolnych technika PET/CT pozwala na odróżnienie trwale aktywnych metabolicznie i istotnych klinicznie zmian tuż po zakończeniu leczenia [16], podczas gdy zmiany wykrywane techniką MRI utrzymują się przez dłuższy czas (opóźnienie rzędu 9–12 miesięcy) po leczeniu. Do obrazowania aktywności metabolicznej szpiku kostnego oraz obrotu kostnego użyto również nowych znaczników radioaktywnych, takich jak na przykład <sup>11</sup>C-metionina czy <sup>18</sup>F-fluorodeoksy-L-tymidyna, jednak substancje te nie

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

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

znalazły się jeszcze w użyciu klinicznym [17, 18]. Techniki hybrydowe, takie jak PET/MRI czy PET/WBLDCT, mogą prowadzić do danych czynnościowych, ale również nie weszły jak dotąd do rutynowej praktyki klinicznej. Porównanie zmian wychwytyjących FDG przed i po zastosowaniu terapii indukcyjnej może pozwolić na przewidywanie czasu przeżycia pacjentów ze szpiczakiem i wskazuje, że seryjne oceny aktywności choroby techniką FDG-PET/CT mogłyby prowadzić do zmian w sposobie leczenia i wpływać na czas przeżycia pacjentów [19].

## Wnioski

Choć konwencjonalna radiografia stosowana jest u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozy od dziesięcioleci i pozostaje elementem wytycznych postępowania medycznego, jej dalsze stosowanie charakteryzuje się znacznymi ograniczeniami i wadami, które mogłyby zostać wyeliminowane poprzez przyjęcie w praktyce klinicznej nowych

technik obrazowania. U pacjentów ze szpiczakiem wykazano użyteczność kliniczną i wartość prognostyczną MRI i FDG-PET/CT, jednak szerokie zastosowanie tych metod ograniczone jest kilkoma czynnikami, takimi jak koszt, dostępność i logistyka stosowania u pacjentów często cierpiących na ciężki ból kostny i niewydolność nerek. Niskodawkowa tomografia komputerowa całego ciała, jako nowoczesna technika obrazowania, oferuje wyższą jakość obrazu bez konieczności stosowania środków kontrastujących, poziom szczegółowości 3D o dużym znaczeniu dla planowania biopsji oraz interwencji ortopedycznych i radioterapeutycznych, łatwość wykonania i krótkie czasy akwizycji u pacjentów źle tolerujących długie badania obrazowe (Tab. XI).

Nowoczesne protokoły WBLDCT oferują wymienione powyżej korzyści przy poziomach narażenia na promieniowanie porównywalnych z radiografią konwencjonalną. Protokoły WBLDCT można realizować w oparciu o istniejące technologie TK, co umożliwia szeroką dostępność tej metody jako alternatywy dla konwencjonalnej radioterapii



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

Techniki obrazowania	Sugestie stosowania
CT/WBLDCT	Zastosowanie techniki należy rozważyć w przypadku pacjentów z bólem kostnym i ujemnym wynikiem radiologicznego badania kości: wyższy współczynnik wykrywania mniejszych zmian, niewidocznych w konwencjonalnych obrazach radiograficznych, zwłaszcza zmian w obrębie kręgosłupa i miednicy Ocena ryzyka złamań patologicznych Obrazowanie trójwymiarowe na potrzeby planowania biopsji pod kontrolą TK i radioterapii Brak konieczności stosowania kontrastu ani specjalnego czasu przygotowania do zabiegu Szybki czas akwizycji idealny dla pacjentów z bólem kości źle tolerujących dłuższe badania obrazowe lub zabiegi
PET/PET-CT	Ocena aktywności choroby na podstawie zmian wewnątrz- i pozakostnych Możliwość określania stadium szpiczaka niewydzielającego Możliwość oceny pacjentów z rzekomą pojedynczą zmianą typu plazmacytoma pod kątem obecności większej liczby zmian Monitorowanie odpowiedzi metabolicznej na leczenie
MRI	Wyższa czułość obrazowania w przedziale szpiku kostnego Technika wskazana u pacjentów z objawami neurologicznymi wskazującymi na ucisk rdzenia kręgowego lub korzeni nerwów Możliwość określania stadium szpiczaka niewydzielającego Najlepsza technika wykrywania rozmytego zajęcia szpiku Obrazowanie MRI kręgosłupa jest przydatne w diagnostyce, badaniach kontrolnych po przeszczepie komórek macierzystych, ocenie aktywności choroby Wskazane może być wykonanie uzupełniającego badania TK w celu wykrycia obecności zmian osteolitycznych Wg IMWG obecnie „złoty standard” obrazowania szpiku kostnego

we wczesnej diagnostyce i obserwacji kontrolnej pacjentów leczonych w związku ze szpiczakiem mnogim. Techniki MRI i PET są użytecznymi pomocniczymi technikami obrazowania dostarczającymi informacji na temat aktywności choroby oraz zmian wewnątrzszpikowych i pozaszpikowych (Tab. XII).

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

- [1] Wolf MB, Murray F, Kilk K, et al. Sensitivity of whole-body CT and MRI versus projection radiography in the detection of osteolyses in patients with monoclonal plasma cell disease. *Eur J Radiol* 2014;83:1222–1230.
- [2] Terpos E, Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA. Advances in imaging and the management of myeloma bone disease. *J Clin Oncol* 2011;29:1907–1915.
- [3] Baur-Melnyk A, Buhmann S, Becker C, et al. Whole-body MRI versus whole-body MDCT for staging of multiple myeloma. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:1097–1104.
- [4] Regelink JC, Minnema MC, Terpos E, et al. Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma-related bone disease: a systematic review. *Br J Haematol* 2013;162:50–61.
- [5] Schreiman JS, McLeod RA, Kyle RA, et al. Multiple myeloma: evaluation by CT. *Radiology* 1985;154:483–486.
- [6] Horger M, Claussen CD, Bross-Bach U, et al. Whole-body low-dose multidetector row-CT in the diagnosis of multiple myeloma: an alternative to conventional radiography. *Eur J Radiol* 2005;54:289–297.
- [7] Kropil P, Fenk R, Fritz LB, et al. Comparison of whole-body 64-slice multidetector computed tomography and conventional radiography in staging of multiple myeloma. *European Radiol* 2008;18:51–58.
- [8] Gleeson TG, Moriarty J, Shortt CP, et al. Accuracy of whole-body low-dose multidetector CT (WBLDCT) versus skeletal survey in the detection of myelomatous lesions, and correlation of disease distribution with whole-body MRI (WBMRI). *Skeletal Radiol* 2009;38:225–236.
- [9] Princewill K, Kyere S, Awan O, et al. Multiple myeloma lesion detection with whole body CT versus radiographic skeletal survey. *Cancer Invest* 2013;31:206–211.
- [10] Kloth JK, Hillengass J, Listl K, et al. Appearance of monoclonal plasma cell diseases in whole-body magnetic resonance imaging and correlation with parameters of disease activity. *Int J Cancer* 2014;135:2380–2386.
- [11] Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S, et al. Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement. *Journal of Clinical Oncology* 2015;33. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014.57.9961>.
- [12] Zamagni E, Cavo M. The role of imaging techniques in the management of multiple myeloma. *Br J Haematol* 2012;159:499–513.
- [13] Castellani M, Carletto M, Baldini L, et al. The prognostic value of F-18 fluorodeoxyglucose bone marrow uptake in patients with recent diagnosis of multiple myeloma: a comparative study with Tc-99m sestamibi. *Clinical Nucl Med* 2010;35:1–5.
- [14] Haznedar R, Aki SZ, Akdemir OU, et al. Value of 18F-fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography/computed tomography in predicting survival in multiple myeloma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1046–1053.
- [15] Cook GJ, Wegner EA, Fogelman I. Pitfalls and artifacts in 18FDG PET and PET/CT oncologic imaging. *Semin Nucl Med* 2004;34:122–133.
- [16] Healy CF, Murray JG, Eustace SJ, et al. Multiple myeloma: a review of imaging features and radiological techniques. *Bone Marrow Research* 2011;2011:583439.
- [17] Dankerl A, Liebis P, Glatting G, et al. Multiple myeloma: molecular imaging with 11C-methionine PET/CT-initial experience. *Radiology* 2007;242:498–508.
- [18] Agool A, Schot BW, Jager PL, et al. 18F-FLT PET in hematologic disorders: a novel technique to analyze the bone marrow compartment. *J Nucl Med* 2006;47:1592–1598.

- [19] Bartel TB, Haessler J, Brown TL, et al. F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma. *Blood* 2009;114:2068-2076.

## V LECZENIE SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO

### Leczenie pierwszego rzutu

Leczenie szpiczaka plazmocytozowego powinno być prowadzone w ośrodkach hematologicznych, które mają dostęp do wszystkich metod leczenia wykorzystywanych w tej grupie chorób.

U wszystkich chorych z rozpoznaniem objawowym szpiczakiem plazmocytozowym powinno się rozpocząć leczenie. Obecnie poza objawami CRAB należy uwzględnić biomarkery, stosując kryteria SLiM CRAB. Chorych kategoryzuje się ze względu na wiek umożliwiającą kwalifikację do autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych szpiku. Istnieje jednak tendencja do przesuwania granicy wieku oraz uwzględniania chorób towarzyszących. Użycie melfalanu w dużych dawkach wymaga wspomaganie podaniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych w procedurze transplantacji (*autologous haematopoietic stem cell transplantation*; autoHCT). Ze względu na toksyczność autoHCT może być oferowana tylko młodszym chorym (poniżej 70. rż.), nieobciążonym istotnymi chorobami towarzyszącymi, w dobrym stanie ogólnym. W leczeniu chorych niekwalifikujących się do procedury autoHCT można stosować melfalan w małych dawkach. Jest on przeciwwskazany u chorych młodszych i w dobrym stanie ogólnym kwalifikowanych do autoHCT nie tylko dlatego, że może selekcjonować komórki odporne na melfalan, ale głównie dlatego, że również w małych dawkach melfalan uszkadza normalne

komórki krwiotwórcze i utrudnia lub uniemożliwia pozyskanie ich w wystarczającej liczbie do przeszczepienia. Wyniki obecnie prowadzonych badań wskazują jednak, że już niedługo mogą zostać wprowadzone skuteczne protokoły leczenia indukującego chorych niekwalifikujących się do transplantacji niezawierające melfalanu. Będzie to skutkowało ujednoczeniem leczenia indukującego niezależnie od kwalifikacji do transplantacji.

Celem leczenia pierwszego rzutu jest uzyskanie remisji i wydłużenie przeżycia wolnego od choroby oraz całkowitego przeżycia chorych. Leczenie grupy chorych niekwalifikujących się do procedury autoHCT bazuje na protokołach opartych na melfalanie w małych dawkach z dodatkiem nowszych leków, tj.: bortezomibu, talidomidu i lenalidomidu. Protokoły te to: MPT (melfalan, prednizon, talidomid) i VMP (bortezomib, melfalan, prednizon) (Tab. XIII) oraz Rd (lenalidomid, deksametazon) lub MPR-R (melfalan, prednizon, lenalidomid, dostępne od 2015 ze względu na rozszerzenie rejestracji lenalidomidu w pierwszej linii leczenia w Europie, obecnie bez finansowania w ramach programu lekowego). Alternatywnie można zastosować protokół CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon) z możliwą redukcją dawek lub MP (melfalan, prednizon).

Palumbo i wsp. [1] w badaniu III fazy, porównującym MPT z klasycznym układem MP, stwierdzili, że całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) w ramieniu MPT wyniósł 76%, a w układzie MP – 48%, natomiast odsetek remisji całkowitych w ramieniu z talidomidem wyniósł odpowiednio 27,7% vs 5,4% – różnica ta była statystycznie istotna. Podobne wyniki przedstawiła grupa francuska IFM, która wnioskuje, że układ MPT powinien stać się standardem leczenia chorych w wieku powyżej 65 lat, którzy nie kwalifikują się do leczenia dużymi dawkami melfalanu wspomaganego autoHCT. Podsumowując sześć randomizowanych badań fazy III porównujących schematy MPT i MP, w 5 osiągnięto

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

Lek	Dawka	Druga podania	Dni podania	Uwagi
<b>MPT</b>				
Melfalan	4 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	1-7	Cykle powtarzane co 4 tygodnie (6-12 cykli)
Prednizon	40 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	1-7	
Talidomid*	100 mg/d	p.o.	à la longue	
<b>VMP</b>				
Melfalan	9 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	1-4	Cykle 42-dniowe (9 cykli)
Prednizon	60 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	1-4	
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	s.c. lub i.v.	1., 4., 8., 11., 22., 25., 29., 32. (w cyklach 1-4) 1., 8., 22., 29. (w cyklach 5-9)	
<b>Rd</b>				
Lenalidomid*	25 mg/d	p.o.	1-21	cykle 28-dniowe W pierwszych 4 cyklach W pozostałych cyklach
deksametazon	40 mg/d	p.o.	1-4; 9-12; 17-20	
deksametazon	40 mg/d	p.o.	1-4 lub 1, 8, 15, 22	
<b>MPR-R</b>				
Melfalan	0,18 mg/kg	p.o.	1-4	Cykle 28-dniowe (9 cykli)
Prednizon	2 mg/kg	p.o.	1-4	
Lenalidomid*	10 mg	p.o.	1-21	

\* po cyklu 9. podtrzymywanie do progresji

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

wydłużenie czasu wolnego od progresji (*progression-free survival*; PFS) w grupie chorych otrzymujących leczenie według protokołu MPT, a w 3 obserwowano dodatkowo przedłużenie czasu całkowitego przeżycia (*overall survival*; OS) [2]. Skuteczność kliniczną dołączenia bortezomibu do schematu MP oceniano u 682 chorych w randomizowanym badaniu fazy III VISTA. W ostatniej publikacji podsumowującej wyniki badania z medianą *follow-up* wynoszącą 60 miesięcy obserwowano 31% redukcji ryzyka zgonu w przypadku schematu MPV [3]. Obserwowano istotne wydłużenie PFS 30,7 vs 20,5 miesiąca oraz OS 56,4 vs 43,1 w grupie otrzymującej leczenie według protokołu MPV. W Polsce stosowane są oba te schematy MPT i VMP, ten drugi w ramach programu lekowego NFZ, do którego można kwalifikować chorych spełniających przynajmniej jedno z poniższych kryteriów:

1. Niewydolność nerek, definiowana jako klirens kreatyniny < 60 ml/min.
2. Stwierdzenie przynajmniej jednego z następujących zaburzeń cytogenetycznych: translokacja t(4;14) lub t(14;16) bądź delecja 17p.
3. Wiek  $\geq$  75. rż.

Dnia 20 lutego 2015 r. Europejska Agencja Leków (EMA) zatwierdziła stosowanie lenalidomidu w terapii dorosłych chorych na SzP wcześniej nieleczonych, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych. Swoją decyzję EMA oparła na dwóch badaniach klinicznych: MM-020 [4] (znanym także jako FIRST) oraz MM-015 [5]. Badanie FIRST MM-020 jest jednym z największych wieloośrodkowych, randomizowanych badań otwartych III fazy, które obejmowało 1623 nowo zdiagnozowanych chorych na SzP niekwalifikujących się do przeszczepienia. Pacjenci zostali losowo przypisani do jednego z trzech schematów: 535 chorych w 28-dniowych cyklach przyjmowało doustnie lenalidomid oraz małe dawki deksametazonu aż do progresji choroby (grupa Rd), kolejnych 541 pacjentów leczonych było lenalidomidem oraz deksametazonem przez 18 cykli (72 tygodnie, grupa Rd18), natomiast

u 547 chorych przez 12 42-dniowych cykli (72 tygodnie) stosowano melfalan, prednizon oraz talidomid (grupa MPT). Głównym punktem końcowym badania był czas wolny od progresji (*progression-free survival*; PFS), który był statystycznie istotnie dłuższy w grupie Rd leczonej w sposób ciągły w porównaniu z grupami MPT i Rd18 (mediany PFS wynosiła odpowiednio: 26, 21,9 i 21 miesięcy;  $p < 0,001$ ). Mediana całkowitego przeżycia (*overall survival*; OS) dla chorych Rd wynosiła 58,9 miesiąca, podczas gdy u chorych przyjmujących MPT mediana OS równa była 48,5 miesiąca (współczynnik hazardu względnego [*hazard ratio*; HR]: 0,75; 95% przedział ufności [*confidence interval*; CI]: 0,62–0,90).

Kolejne przytoczone przez EMA badanie MM-015 to wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane placebo, które obejmowało 459 chorych na nowo zdiagnozowanego SzP w wieku  $\geq 65$ . rż., niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepienia. W analizie porównano terapię dziewięcioma 28-dniowymi cyklami melfalanu, prednizonu i lenalidomidu, po których stosowano lenalidomid w leczeniu podtrzymującym do progresji nowotworu (MPR+R,  $n = 152$ ) z terapią melfalanem, prednizonem i lenalidomidem, po których chorzy przyjmowali placebo do progresji choroby (MPR+p,  $n = 153$ ) oraz dziewięcioma 28-dniowymi cyklami melfalanu i prednizonu, po których pacjenci do progresji SzP otrzymywali placebo (MP+p,  $n = 154$ ). Punktem końcowym był PFS, który był statystycznie istotnie dłuższy w grupie MPR+R w porównaniu z MPR+p i MP+p, wynosił odpowiednio: 27,4; 14,3 oraz 13,1 miesiąca ( $p < 0,001$ ). Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic OS pomiędzy analizowanymi schematami. W czasie leczenia indukcyjnego najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były toksyczności hematologiczne, w tym neutropenia, trombocytopenia i niedokrwistość. Częstość nowych lub nasilonych działań niepożądanych w stopniu 3 lub 4 w czasie terapii podtrzymującej lenalidomidem była mała (0–6%).

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

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

Chorzy kwalifikujący się do autoHCT powinni otrzymać leczenie indukujące wg protokołów VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon), VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), PAD (bortezomib, dokсорubicyna, deksametazon) lub CTD (Tab. XIV). Protokoły wykorzystujące bortezomib są bardziej skuteczne niż CTD i powinny być stosowane preferencyjnie. Ze względu na skuteczność poszczególnych schematów dobór w przypadku braku istotnych przeciwwskazań powinien się zaczynać od schematu VTD następnie VCD i PAD (ten ostatni przy prawidłowej funkcji serca) lub CTD (w przypadku konieczności leczenia doustnego). Do procedury autoHCT kwalifikuje się chorych w wieku < 70. rż. w dobrym stanie biologicznym. Zarówno optymalny czas kolekcjonowania komórek krwiotwórczych, jak i wykonania przeszczepienia nie zostały określone. Z jednej strony, istnieją wskazania do pobierania komórek krwiotwórczych wcześniej, tj. po 3–4 cykli terapii indukującej opierające się na przeświadczeniu o większej skuteczności takiej procedury. Z drugiej strony materiał przeszczepowy pobrany wcześniej przed uzyskaniem głębszych odpowiedzi będzie w większym stopniu zanieczyszczony komórkami szpiczakowymi. Zgodnie z rekomendacjami europejskimi i amerykańskimi wszyscy kwalifikujący się do procedury autoHCT powinni po terapii indukującej otrzymać konsolidację leczenia w postaci melfalanu w dużych dawkach (HDT) i autoHCT, niezależnie od uzyskanej odpowiedzi.

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

i zmniejszenia ryzyka kontaminacji materiału przeszczepowego klonogennymi komórkami szpiczaka, choć znaczenie tego efektu nie zostało dotąd jednoznacznie udowodnione. Oddzielnym problemem jest neurotoksyczność talidomidu u części chorych. W razie wystąpienia takiej neurotoksyczności w II stopniu WHO celowe jest zastąpienie protokołu opartego na talidomidzie protokołem zawierającym lenalidomid w kolejnej linii leczenia (w Polsce dostępnego w ramach programu lekowego dla chorych opornych lub nawrotowych). W opublikowanych w 2014 roku zaleceniach *European Myeloma Network* podkreśla się, że protokół indukujący przed autoHCT powinien zawierać 3 leki [5]. Schematy, które – na podstawie medycyny opartej na dowodach – uzyskały największą siłę rekomendacji – 1A, to PAD (bortezomib, adriamycyna, deksametazon) i VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon). Połączenie bortezomibu z cyklofosfamidem i deksametazonem (protokół VCD) uzyskało wskaźnik dowodu 2B. Obecnie schematy z bortezomibem są dostępne w Polsce dla tej grupy pacjentów w ramach programu lekowego dla chorych z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym kwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej w skojarzeniu z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych.

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

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

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



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

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

Podstawą do stwierdzenia reakcji na leczenie jest ustępowanie objawów choroby związanych ze szpiczakiem oraz redukcja monoklonalnych plazmocytołów w szpiku/zmniejszenie rozmiarów guza plazmocytołoma z towarzyszącą redukcją ilości białka M w surowicy i moczu (pod warunkiem możliwości pomiaru ilościowego białka M metodą elektroforezy lub immunofiksacji, tzn. w surowicy stężenie ≥10 g/l, a w moczu wydalanie ≥200 mg/24 h obliczane na podstawie próbki z moczu zagęszczonego).

Dla ułatwienia precyzyjnej oceny skuteczności prowadzonej terapii zaleca się dokonywanie oceny odpowiedzi szpiczaka plazmocytołowego na leczenie wg ujednoczonych kryteriów przyjętych przez *International Myeloma Working Group* (IMWG) opisujących następujące kategorie odpowiedzi [6, 7]:

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

Szczegółowe kryteria odpowiedzi wg IMWG umieszczono w tabeli XV.

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 XVI.

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

- 50% redukcja plazmocytołów w szpiku (przy założeniu, że rozpoznanie oparto na obecności ≥ 30% plazmocytołów w szpiku)
- jeżeli przy rozpoznaniu były obecne guzy plazmocytołoma w tk. 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)

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

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

wykonanego w dowolnym odstępie czasu przed sklasyfikowaniem jako nawrót i wprowadzeniem nowej linii leczenia. Zdefiniowane przez IMWG kategorie nawrotu szpiczaka ujęte zostały w tabeli XVII.

#### PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:825-831.
- [2] Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood* 2011;118:1239-1247.
- [3] San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906-917.
- [4] Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al., FIRST Trial Team. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med* 2014;371:906-917.
- [5] Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al., MM-015 Investigators. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1759-1769.
- [6] Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, et al. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2014;99:232-242.
- [7] Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al., International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467-1473.

## VI TRANSPLANTACJA KRWIOTWÓRCZYCH KOMÓREK MACIERZYSTYCH

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

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

#### Kwalifikacja do autoHCT

1. Umownie: wiek do 70 lat. Decyduje jednak stan biologiczny, wobec czego nie ma ściśle ustalonej górnej granicy wieku metrykalnego.
2. Stan sprawności wg Karnofskiego  $\geq 90$ , indeks chorób współistniejących (HCT-CI)  $\leq 2$ . U chorych niespełniających

powyższych kryteriów można rozważyć HDT ze zredukowanymi dawkami cytostatyków.

3. Brak aktywnych zakażeń.

#### Źródło komórek krwiotwórczych. Mobilizacja

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

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

Do najbardziej skutecznych należą schematy z arabinozydem cytozyny i etopozydem [4, 5].

W przypadku niepowodzenia wcześniejszych prób mobilizacji bądź przy małej liczbie krążących komórek CD34+ w okresie oczekiwanych leukaferaz należy rozważyć zastosowanie pteryksaforu [6].

#### Czas mobilizacji komórek krwiotwórczych do ich transplantacji

Nie ma danych pochodzących z prospektywnych badań klinicznych, które powalałyby na określenie optymalnego czasu poboru komórek do autoHCT. Uważa się, że powinno to nastąpić po 3-4 cykli leczenia indukującego w przypadku leczenia schematami indukcyjnymi zawierającymi bortezomib niezależnie od uzyskanej odpowiedzi. W przypadku braku uzyskania co najmniej PR, stosując leczenie indukujące wg protokołu CTD, można rozważyć wydłużenie leczenia lub zastosowanie terapii II linii z użyciem bortezomibu. Uzyskanie PR nie jest jednak warunkiem bezwzględnym. HDT daje szansę uzyskania odpowiedzi u chorych z opornością choroby [7].

#### Rodzaj HDT. Podwójna autoHCT

Standardowym leczeniem mieloablacyjnym u chorych na SzP jest stosowanie monoterapii melfalanem w dawce  $200 \text{ mg/m}^2$  i.v. w dobie -2 (lub w dawkach podzielonych w dniach -3, -2). Wykazano jego przewagę nad skojarzeniami z innymi cytostatykami czy też napromienianiem całego ciała [8, 9]. W przypadku chorych z dużym ryzykiem powikłań dawka melfalanu może być zmniejszona do  $140 \text{ mg/m}^2$ .

Wyniki niektórych prospektywnych badań klinicznych wskazują na przewagę tandemowej autoHCT nad pojedynczą procedurą w odniesieniu do PFS i OS [10]. Metaanaliza

**Tabela XVIII – Schematy mobilizacyjne**  
**Table XVIII – Mobilization protocols**

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

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

wszystkich badań nie potwierdziła jednak takiego efektu [11]. Z drugiej strony, w jedynym randomizowanym badaniu dotyczącym roli autoHCT w dobie leków immunomodulujących stosowano podwójną procedurę (melfalan 2 × 200 mg/m<sup>2</sup>), która w porównaniu z konsolidacją 6 × MPR (melfalan, prednizon, lenalidomid) cechowała się większym prawdopodobieństwem PFS i OS [12]. Drugą autoHCT należy stosować po 3-4 miesiący od pierwszej procedury. Decyzja o tandemowej autoHCT powinna być rozważana indywidualnie. Uważa się, że największą korzyść odnoszą chorzy, którzy nie uzyskali co najmniej bardzo dobrej częściowej odpowiedzi (VGPR) po pierwszym zabiegu. Alternatywną strategią jest pozostawienie części zabezpieczonych komórek i wykonanie drugiej autoHCT w przypadku progresji.

#### Transplantacja allogenicznych macierzystych komórek krwiotwórczych

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

Zmniejszenie intensywności przygotowania (RIC) wiąże się z lepszą tolerancją, ale i większym ryzykiem progresji. Można stosować RIC-alloHCT poprzedzone mieloablacyjnym autoHCT. Rola takiego postępowania, pomimo przeprowadzenia wielu prospektywnych badań klinicznych, nie została jednak jednoznacznie określona [14].

Uważa się, że alloHCT może być rozważone w pierwszej linii leczenia u chorych młodszych, z obecnością cytogenetycznych czynników ryzyka oraz z niesatysfakcjonującą odpowiedzią na leczenie indukujące. Najczęściej stosowane protokoły przygotowania to napromienienie całego ciała lub

melfalan, oba w skojarzeniu z fludarabiną. Intensywność reżimu powinna być dobrana indywidualnie, zależnie od stadium choroby i stanu biologicznego pacjenta.

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

- [1] Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *N Engl J Med* 1996;335:91-97.
- [2] Koreth J, Cutler CS, Djulbegovic B, et al. High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13:183-196.
- [3] Shah N, Callander N, Ganguly S, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma: Guidelines from the ASBMT. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.03.002>.
- [4] Giebel S, Krusel T, Czerw T, et al. Intermediate-dose Ara-C plus G-CSF for stem cell mobilization in patients with lymphoid malignancies, including predicted poor mobilizers. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:915-921.
- [5] Wood WA, Whitley J, Moore D, et al. Chemomobilization with Etoposide is Highly Effective in Patients with Multiple Myeloma and Overcomes the Effects of Age and Prior Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:141-146.
- [6] DiPersio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A, et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood* 2009;113:5720-5726.
- [7] Vij R, Kumar S, Zhang MJ, et al. Impact of pretransplant therapy and depth of disease response before autologous transplantation for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:335-341.
- [8] Moreau P, Facon T, Attal M, et al. Comparison of 200 mg/m<sup>2</sup> (2) melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m

- (2) melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial. *Blood* 2002;99:731-735.
- [9] Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J, et al. Busulfan 12 mg/kg plus melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> versus melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> as conditioning regimens for autologous transplantation in newly diagnosed multiple myeloma patients included in the PETHEMA/GEM2000 study. *Haematologica* 2010;95:1913-1920.
- [10] Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;349:2495-2502.
- [11] Naumann-Winter F, Greb A, Borchmann P, et al. First-line tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation versus single high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in multiple myeloma, a systematic review of controlled studies. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004626.pub3>.
- [12] Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2014;371:895-905.
- [13] Gahrton G, Svensson H, Cavo M, et al. Progress in allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparison between transplants performed 1983-93 and 1994-8 at European Group for Blood and Marrow Transplantation centres. *Br J Haematol* 2001;113:209-216.
- [14] Kharfan-Dabaja MA, Hamadani M, Reljic T, et al. Comparative efficacy of tandem autologous versus autologous followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hematol Oncol* 2013;6:2.

## VII LECZENIE PODTRZYMUJĄCE

### Talidomid

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

Zaleca się podtrzymywanie talidomidem 50-100 mg/d *à 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 autoHCT, jak też i u chorych starszych [2].

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

### Bortezomib

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

Skuteczną metodą leczenia o małej toksyczności jest stosowanie bortezomibu w podtrzymywaniu 1x w tygodniu podskórnie. Podtrzymywanie bortezomibem 1,3 mg/m<sup>2</sup>/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). Brak jest oficjalnej rejestracji EMA do leczenia podtrzymującego.

## PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood* 2012;119:7-15.
- [2] Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1782-1791.

## VIII LECZENIE NAWROTOWYCH I OPORNYCH POSTACI SZPICZAKA

### Leczenie opornych i nawrotowych postaci szpiczaka

Szpiczak plazmocytowy pozostaje nawrotową i nieuleczalną chorobą, która cechuje się ewolucją i selekcją klonalną przyspieszaną pod wpływem leczenia. Fakt nieuleczalności



choroby i pojawianie się w nawrocie klonów zawierających sygnaturę pierwotnej mutacji przy nagromadzeniu mutacji wtórnych sugeruje istnienie niewielkiej liczby powoli proliferujących komórek macierzystych nowotworu, odpowiedzialnych za oporność na leczenie i ewolucję wznowy. Przebyta terapia, usuwając klony lekowrażliwe o łagodniejszym przebiegu, zwalnia zasoby niszy szpikowej dla klonów agresywnych, czemu towarzyszy kumulacja aberracji wywołana niestabilnością genomu, co implikuje konieczność wczesnego stosowania wielolekowych terapii o możliwie najwyższej skuteczności wobec różnorodnych klonów szpiczaka. Leczenie z zastosowaniem 1 leku z nowej generacji (talidomid, lenalidomid, bortezomib) jest stosowane rzadko, w wybranych sytuacjach, gdy spodziewana toksyczność ogranicza stosowanie układów złożonych. Zazwyczaj nowe leki stosowane są w różnych kombinacjach z tradycyjnymi czynnikami cytotoksycznymi, co pozwala na uzyskanie odpowiedzi i wydłużenie PFS u większości pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem, chociaż wciąż nie udaje się uzyskać istotnej poprawy OS.

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

Leczenie z zastosowaniem 1 leku z grupy leków immunomodulujących (talidomid, lenalidomid) czy bortezomibu jest stosowane w wybranych sytuacjach, gdyż najwyższej 1/3 pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem odpowiada na leczenie np. samym bortezomibem [1]. W badaniu III fazy APEX obejmującym 669 pacjentów i porównującym bortezomib z wysokimi dawkami deksametazonu (HD-Dex) uzyskano 38% CR+PR w ramieniu z bortezomibem vs 18% w ramieniu z HD-Dex, a 12-miesięczny OS odpowiednio u 80 vs 66% pacjentów [2]. Dalsze obserwacje pacjentów z tego badania wykazały utrzymywanie się znamienne (p < 0,0001) wyższego wskaźnika całkowitych odpowiedzi (ORR) w ramieniu z bortezomibem – 48% vs 18% w ramieniu z HD-Dex i utrzymaniu 12-miesięcznego przeżycia odpowiednio u 80 vs 67% pacjentów [3]. Stąd rekomendacje NCCN *Multiple Myeloma Panel Members* kategorii 1 dla monoterapii bortezomibem w leczeniu pacjentów z nawrotowym szpiczakiem.

Ważne w praktyce klinicznej, szczególnie dla pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia lub już istniejącą obwodową neuropatią, są wyniki randomizowanego badania MMY-3021 porównujące w grupie 222 pacjentów skuteczność podskórnej drogi podania bortezomibu w porównaniu z konwencjonalną dożylną. Nie wykazano istotnych różnic między grupami dotyczących czasu do progresji choroby czy 12-miesięcznego OS. Natomiast u pacjentów otrzymujących podskórnie bortezomib wykazano znamiennej redukcję neuropatii [4, 5].

Najczęściej stosuje się 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 [6], a w grupie 77 pacjentów 41% CR+PR [7].
2. Bortezomib plus deksametazon; w dużej grupie 638 pacjentów (badanie II fazy) uzyskano 51% CR+PR oraz 11% CR+nCR [8].

3. Bortezomib i pegylowana liposomalna doksorubicyna (PLD); FDA zaaprobowało ten zestaw leków dla pacjentów z SzP, którzy wcześniej nie otrzymywali bortezomibu, a otrzymali co najmniej 1 linię leczenia. W badaniu III fazy u 324 chorych uzyskano 44% CR+PR i 13% CR+. PLD wydaje się być aktywna w nawrocie szpiczaka i zwiększać skuteczność leczenia w stosunku do samego bortezomibu, co skutkuje także wydłużeniem mediany PFS do 9,3 miesiąca w porównaniu z 6,5 miesiąca przy leczeniu samym bortezomibem (p < 0,001), 15-miesięczną medianą OS uzyskało 76% vs 65% pacjentów [9]. Ten zestaw leków powinien być zatem rozważany jako istotna opcja leczenia w nawrocie szpiczaka plazmocytozowego.
4. Lenalidomid plus deksametazon; 2 duże badania III fazy MM-009 [10] i M-010 [11] 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%). Należy podkreślić, że w obu badaniach pacjenci byli wcześniej ciężko przeleczeni innymi lekami, a u ponad 50% z nich zastosowano również ASCT.

Długoczasowa obserwacja chorych z ww. badań potwierdziła korzystny wpływ Len+Dex także na wydłużenie mediany PFS i OS w obu badaniach (odpowiednio: PFS 11,1 i 11,3 miesiąca, a OS 29,6 miesiąca i nieosiągnięta) [12].

Metaanaliza efektywności leczenia schematem Len+Dex vs monoterapia talidomidem nawrotowych/opornych postaci szpiczaka przedstawiona na ASH w 2012 wykazała znamienne lepsze wyniki w odniesieniu do PFS przy stosowaniu schematu Len+Dex: HR = 2,34 [13].

5. Pomalidomid plus niskodawkowy deksametazon; w lutym 2013 roku pomalidomid został zaaprobowany przez FDA, a w sierpniu 2013 r. przez EMA. Duże badanie fazy III obejmujące 302 pacjentów porównujące pomalidomid plus LD-Dex vs HD-Dex wykazało znamienne dłuższy PFS (4,0 vs 1,9 miesiąca, p < 0,0001) i dłuższy OS (12,7 vs 8,1 miesiąca, p < 0,028) w ramieniu z pomalidomidem [14]. W kolejnym badaniu III fazy MM-003 obejmującym 445 pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem także wykazano znacząco dłuższy OS w ramieniu Pom+LD-Dex niż w ramieniu HD-Dex, odpowiednio 12,7 vs 5,7 miesiąca [15]. Pomalidomid ma rejestrację FDA oraz EMA, nie jest jednak refundowany w Polsce.

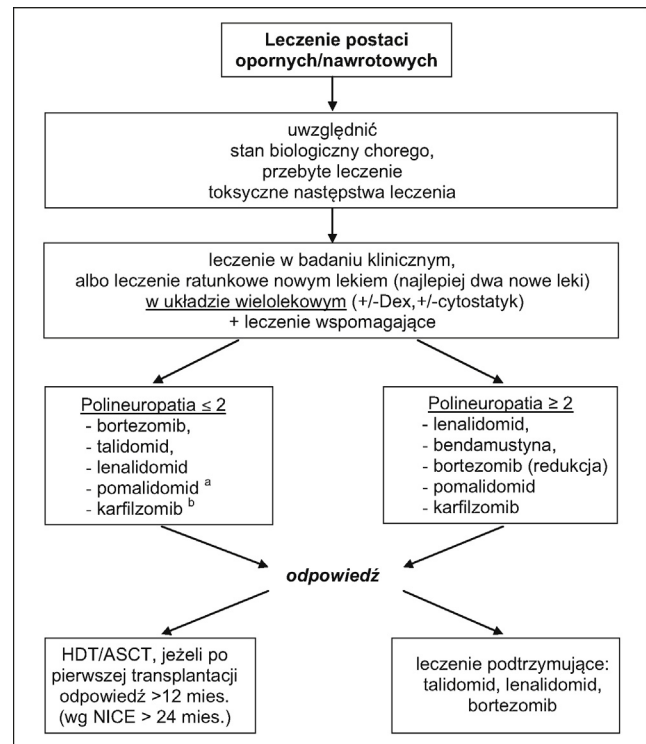
#### **Kombinacje 3- i 4-lekowe**

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 (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon), u 71 pacjentów 57% uzyskało co najmniej PR, a 2-letni PFS i OS odpowiednio 57 i 66% chorych [16].
2. RMPT (lenalidomid, melphalan, prednison, talidomid). Zastosowanie tego 4-lekowego schematu u chorych z nawrotowym/opornym szpiczakiem dało wysoki wskaźnik odpowiedzi:  $\geq$ PR w 75% przypadków, a VGPR w 32%. Obserwowano jednak toksyczność hematologiczną 3. i 4. st. w postaci leukopenii i trombocytopenii oraz niehematologiczną 3. Stopnia, głównie polineuropatię i infekcje [17].

3. VTD (bortezomib, talidomid, prednison); w badaniu I/II fazy obejmującym 85 pacjentów z opornym/nawrotowym szpiczakiem 63% chorych uzyskało PR, w tym 22% prawie całkowitą remisję (nCR), mediana PFS i OS wynosiła odpowiednio 6 i 22 miesiące [18].
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 [19].
5. RVD (lenalidomid, bortezomib, deksametazon); w badaniu prospektywnym, wielośrodkowym II fazy u 64 pacjentów z nawrotowym opornym szpiczakiem uzyskano 64% PR i 28% nCR/CR/VGPR, mediana PFS i OS wynosiły odpowiednio 9,5 i 30 miesięcy. Pacjenci wcześniej otrzymywali bortezomib, talidomid lub lenalidomid. Polineuropatię obserwowano u 53%, a neutropenię >2. stopnia 42%. Wydaje się, że schemat RVD jest skuteczny i stosunkowo dobrze tolerowany przez pacjentów z progresywnym i nawrotowym szpiczakiem po kilku wcześniejszych liniach leczenia [20].
6. PAD (bortezomib, liposomalna pegylowana doksorubicyna, deksametazon); u 64 chorych z zaawansowaną postacią szpiczaka uzyskano 67% >PR i 25% VGPR, a roczny czas wolny od zdarzeń (EFS) i OS uzyskano odpowiednio u 34 i 66% pacjentów; częstym powikłaniem była jednak mielosupresja 3.-4. stopnia [21].
7. BBD (bendamustyna, bortezomib, deksametazon); w badaniu fazy II obejmującym 74 chorych, którzy otrzymali wcześniej wiele linii leczenia przy zastosowaniu 3-lekowego zestawu z bendamustyną, uzyskano 61% całkowitych odpowiedzi, medianę PFS 9,7 miesiąca, mediana OS wynosiła 25,6 miesiąca [22].
8. KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon); w badaniu III fazy obejmującym 792 chorych z nawrotową postacią SzP wykazano istotnie dłuższy PFS u pacjentów leczonych schematem KRd w porównaniu z grupą kontrolną (lenalidomid, deksametazon): 26,3 vs 17,6 miesiąca. Odsetki odpowiedzi były istotnie wyższe u chorych leczonych według schematu KRd: odpowiednio: ≥PR – 86 vs 66,7%, CR – 31,8 vs 9,3% [23].

Ocenę porównawczą skuteczności poszczególnych programów leczenia utrudnia różnicowanie badanych grup chorych, podawanie przeżycia dla różnych punktów czasowych, a przede wszystkim brak w randomizowanych badaniach bezpośrednich porównań układów leczenia opartych na nowych lekach z różnych klas. Tak więc obecny stan wiedzy nie pozwala jednoznacznie wskazać najlepszego układu chemioterapii ratunkowej. Podstawą doboru leczenia jest zasada stosowania co najmniej 1 leku nowej generacji, w połączeniu z kortykosteroidem i/lub cytostatykiem w układzie, na który nie rozwinęła się oporność i który nie spowoduje nieakceptowalnej toksyczności (Ryc. 3). Część chorych nie odpowiada na nowe leki, a ci, którzy odpowiedzieli na to leczenie, ponownie mają nawrót choroby albo z czasem stają się oporni na nowe leki [24]. O ile odpowiedź na leczenie pierwszoliniowe u większości chorych nie przekracza 3 lat, to czas jej trwania skraca się po każdym kolejnym nawrocie. Najgorsze rokowanie mają chorzy z nawrotem opornym na lenalidomid i bortezomib, u których mediany czasu wolnego do progresji (PFS)



Ryc. 3 – Leczenie opornych/nawrotowych postaci szpiczaka

<sup>a</sup> Pomalidomid stosowany jest w skojarzeniu z małymi dawkami deksametazonu

<sup>b</sup> Karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KRd) w trakcie rejestracji Europejskiej Agencji Leków (EMA)

Fig. 3 – Treatment algorithm for relapsed/refractory multiple myeloma

i całkowitego przeżycia (OS) wynoszą odpowiednio tylko 5 i 9 miesięcy.

#### Szpiczak oporny na leczenie indukujące

Szpiczak pierwotnie oporny jest zdefiniowany jako choroba nie odpowiadająca 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 [24, 25].

#### Kandydaci do HDT

U chorych z pierwotnie oporną chorobą, którzy mogą być kandydatami do HDT i autoHCT (z ang „fit”) zaleca się dobranie programu opartego na nowych lekach, który zapewni jak najlepszą remisję, gdyż jej jakość koreluje z lepszymi wynikami po autoHCT.

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 wysokodawkowaną chemioterapią z autoHCT.

Pacjenci z progresywną chorobą w trakcie pierwszoliniowego leczenia mają często rokowniczo złe cechy genetyczne. Ważne jest, aby takich pacjentów wyodrębnić i zastosować najlepsze leczenie, unikając nieefektywnych programów powodujących jedynie uszkodzenia nerek, wątroby i polineuropatię. Istotne jest monitorowanie stężenia białka Bence-Jonesa w moczu w celu uniknięcia uszkodzenia nerek. U pacjentów ze znaczną proteinurią (>1 g/24 godz.) należy unikać stosowania związków platyny.

Jeżeli nie ma możliwości leczenia w badaniu klinicznym, należy stosować schematy oparte na bortezomibie, jeśli pacjenci otrzymywali talidomid jako część leczenia indukującego. Jeśli nie otrzymywali wcześniej talidomidu, to można rozważyć podanie CTD, DT-PACE [26]. Alternatywą może być ESHAP albo inna terapia ze związkami platyny, wykorzystana także jako mobilizacja lub schematy z bendamustyną. Programy z lenalidomidem są wskazane u pacjentów z zaawansowaną polineuropatią (>2. stopnia) [25, 27]. Po uzyskaniu cytoredukcji należy dążyć do konsolidowania odpowiedzi za pomocą wysokodawkowej chemioterapii.

#### **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 niepublikowane). W razie potrzeby leczenie drugiej linii może być tu oparte o kombinacje, takie jak VMP, jeżeli w pierwszoliniowym leczeniu stosowano CTD. Dla pacjentów z nietolerancją talidomidu lub opornością na ten lek rekomendowane są programy z bortezomibem, a dla chorych z polineuropatią stopnia >2. schematy z lenalidomidem.

#### **Zalecenia**

- wszyscy chorzy powinni być kwalifikowani do leczenia w badaniach klinicznych (A1)
- pacjenci bez przeciwwskazań powinni być kwalifikowani do leczenia wysokodawkowego z autoHCT (A1)
- terapia ratunkowa oparta na bortezomibie jest zalecana dla chorych nietolerujących talidomidu lub opornych na ten lek w 1. linii (B2)
- chorzy z polineuropatią obwodową stopnia >2. powinni być leczeni układami z lenalidomidem (B1).

#### **Szpiczak nawrotowy**

Celem leczenia nawrotu szpiczaka jest, podobnie jak przy rozpoznaniu, uzyskanie kontroli nad aktywnością choroby, regresja objawów i poprawa jakości życia oraz wydłużenie przeżycia. Obecnie nie ma badań porównawczych pozwalających uznać wyższości jednego leczenia nad innym.

Wobec tego nie można sformułować jednolitego standardu postępowania w nawrocie szpiczaka i zaleca się zindywidualizowane podejście do chorego w oparciu o ogólne wskazówki.

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

W Polsce obecnie dostępne w refundacji są 3 leki nowej generacji: talidomid, bortezomib oraz lenalidomid, na których można oprzeć leczenie pierwszego, jak i kolejnych nawrotów. Należy je kojarzyć z kortykosteroidami (z reguły deksametazonem) oraz cytostatykami alkilującymi lub antracyklinowymi, co zwiększa odsetek odpowiedzi na leczenie. Nowym lekiem w tym wskazaniu jest także bendamustyna, zarejestrowana i refundowana w leczeniu chorych  $\geq 65$ . rż., niebędących kandydatami do SCT i niekwalifikujących się do leczenia talidomidem lub bortezomibem. Wysoce skuteczne jest zwłaszcza skojarzenie inhibitora proteasomu z lekiem immunomodulującym i deksametazonem.

Pozostałe nowe leki mające rejestrację do leczenia szpiczaka w drugiej i kolejnych liniach pozostają w Polsce poza refundacją – dotyczy to pomalidomidu dopuszczonego w Europie przez EMA oraz karfilzomibu mającego rejestrację FDA na terenie USA, a w Europie będącego w fazie rejestracji. Leki te, podobnie jak i szereg innych bardzo obiecujących cząstek pozostających w fazie przedrejestracyjnej, są wartościową opcją leczniczą dla chorych z nawrotem szpiczaka w Polsce, chociaż tylko poprzez badania kliniczne. Badania kliniczne I/II fazy są także dobrą opcją leczenia nawrotu.

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

Z uwagi na fakt, że w Polsce większość chorych była leczona w pierwszej linii układem CTD +/- HDT/ASCT, w leczeniu 1. nawrotu podstawą leczenia z wyboru powinien być bortezomib +/- Dex +/- lek alkilujący albo antracyklina. Programy oparte na bortezomibie są szczególnie wskazane w przypadkach upośledzenia funkcji nerek i przy zagrożeniu powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi. W razie przeciwwskazań do bortezomibu (np. polineuropatia co najmniej 2. stopnia) podstawą leczenia powinien być lenalidomid +/- Dex.

Jeżeli 1. nawrót nastąpił po remisji trwającej >12 miesięcy, a są przeciwwskazania do stosowania bortezomibu lub lenalidomidu, to można powtórzyć leczenie początkowe. Według zaleceń amerykańskich, można powtórzyć leczenie pierwszoliniowe w nawrocie, który wystąpił po pierwszej remisji trwającej > 6 miesięcy, ale czas trwania kolejnej odpowiedzi jest jednak zwykle stosunkowo krótki, co wymaga wnikliwej kontroli i wcześniejszego zastosowania alternatywnej terapii [25]. Z kolei według zaleceń brytyjskich, takie postępowanie

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

lek	dawka	droga podania	dzień stosowania	uwagi
<b>Lenalidomid + DEX</b>				
lenalidomid	25 mg/d	p.o.	1-21	cykle 28-dniowe w pierwszych 4 cyklach w pozostałych cyklach
deksametazon	40 mg/d	p.o.	1-4; 9-12; 17-20	
deksametazon	40 mg/d	p.o.	1-4 lub 1, 8, 15, 22	
Leczenie trwa do czasu progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych				
<b>Bendamustyna + bortezomib + DEX</b>				
bendamustyna	70 mg/m <sup>2</sup> /d	i.v.	1, 8	3-4 cykle 28-dniowe, kwalifikacja do auto-HSCT
bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup> /d	i.v./s.c.	1, 4, 8, 11	
deksametazon	20 mg/d	p.o.	1-4; 8-11	
<b>Schemat leczenia z pomalidomidem</b>				
pomalidomid	2-4 mg/d	p.o.	1-21	cykle 28-dniowe
deksametazon	20-40 mg/d	p.o.	1, 8, 15, 22	
<b>Protokół KR D</b>				
(K) karfilzomib	20 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1, 2, 8, 9, 15, 16	w cyklu 1
	27 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1, 2, 8, 9, 15, 16	w cyklach 2-12
	27 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1, 2, 15, 16	w cyklach 13-18
(R) lenalidomid	25 mg/d	p.o.	1-21	cykle 28-dniowe
(D) deksametazon	40 mg/d	p.o.	1, 8, 15, 22	
<b>Schemat BLD</b>				
(B) bendamustyna	75-100 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1, 2	cykle 28-dniowe
(R) lenalidomid	5-10 mg/d	i.v.	1-21	
(D) deksametazon	40 mg/d	p.o.	1, 8, 15, 22	
<b>Bendamustyna + talidomid + PDN</b>				
bendamustyna	70 mg/m <sup>2</sup> /d	i.v.	1, 2	do 10 cykli 28-dniowych
talidomid	100 mg/d	p.o.	stosowanie ciągłe	
prednizon	100 mg/d	p.o.	1, 8, 15, 22	
<b>Lenalidomid + bortezomib + DEX</b>				
lenalidomid	25 mg/d	p.o.	1-21	cykle 28 dniowe
bortezomib	1 mg/m <sup>2</sup>	i.v./s.c.	1, 4, 8, 11	
deksametazon	20-40 mg/d	p.o.	1-4; 9-12; 17-20	
Leczenie trwa do czasu progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych.				
<b>Bortezomib + TAL</b>				
bortezomib	1 mg/m <sup>2</sup> /d	i.v. lub s.c.	1, 4, 8, 11	cykle 21-dniowe do objawów nietolerancji
talidomid	50-200 mg/d	p.o.	stosowanie ciągłe	
<b>Schemat EDAP</b>				
etopozyd	100 mg/m <sup>2</sup> /d	i.v.	1-4	ciągły wlew 12-godzinny  500 ml 0,9% roztw. NaCl we wlewie przez 2 h
cisplatyna	25 mg/m <sup>2</sup> /d	i.v.	1-4	
deksametazon	40 mg/d	i.v.	1-5	
Ara C	1,0 g/m <sup>2</sup> /d	i.v.	5	
G CSF	5 µg/kg//d	s.c.	od 6 do uzyskania bezpiecznej liczby granulocytów	
<b>Schemat DT PACE</b>				
talidomid	400 mg/d	p.o.	stosowanie ciągłe	do objawów nietolerancji
deksametazon	40 mg/d	i.v.	1-4	
cisplatyna	10 mg/d	i.v.	1-4	
doksorubicyna	10 mg/m <sup>2</sup> /d	i.v.	1-4	
cyklofosfamid	400 mg/m <sup>2</sup> /d	i.v.	1-4	
etopozyd	40 mg/m <sup>2</sup> /d	i.v.	1-4	
<b>Schemat DT CE</b>				
talidomid	400 mg/d	p.o.	stosowanie ciągłe	do objawów nietolerancji
deksametazon	40 mg/d	i.v.	1-4	
cyklofosfamid	400 mg/m <sup>2</sup> /d	i.v.	1-4	
etopozyd	40 mg/m <sup>2</sup> /d	i.v.	1-4	
<b>Puls steroidowy wg Aleksaniana</b>				
deksametazon	2 × 20 mg/d	wlew i.v.	1-4, 9-12, 17-21	



jest zalecane, jeżeli leczenie w 1. linii zapewniło długie plateau >1,5 roku [28].

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

Każdy pacjent z nawrotem odpowiadającym na leczenie, będący w odpowiednim stanie biologicznym, pozostaje potencjalnym kandydatem do HDT/ASCT. Kwalifikacja do 2. HDT/ASCT jest celowa, jeżeli po pierwszej procedurze transplantacyjnej uzyskano odpowiedź trwającą >12 mies. [29].

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

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

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

### Zalecenia

- Wybór sposobu leczenia nawrotu powinien być dokonany z uwzględnieniem czynników, takich jak przebyte leczenie i jego skuteczność, czasu utrzymywania się odpowiedzi na ostatnie leczenie, toksyczne następstwa leczenia, stan biologiczny chorego, wiek, choroby współistniejące, wydolność nerek i szpiku oraz preferencje pacjenta (A1).
- Leczenie pierwszego jak i kolejnych nawrotów powinno opierać się na bortezomibie, lenalidomidzie lub talidomidzie albo innych lekach nowej generacji dostępnych w badaniach klinicznych (A1).
- Do leczenia nawrotu należy wybrać lek nowej generacji alternatywny w stosunku do uprzednich linii leczenia i co do zasady w układzie wielolekowym z deksametazonem +/- cytostatyk, o ile nie ma przeciwwskazań (A1).
- Skuteczność leczenia opartego na bortezomibie, lenalidomidzie lub talidomidzie nie zależy od liczby i rodzaju przebytych linii leczenia (C2).
- Powtórzenie chemioterapii wysokodawkowej z autoHCT należy rozważyć, jeżeli po pierwszej transplantacji odpowiedź utrzymywała się >24 mies. autoHCT (B1).
- Każdy pacjent powinien otrzymywać niezbędne leczenie wspomagające (A1).

Wybrane schematy stosowane w leczeniu chorych opornych/nawrotowych przedstawiono w tabeli XIX.

### Nowe leki w badaniach klinicznych

Ostatnio leki immunomodulujące i bortezomib, które są coraz częściej stosowane w standardowym leczeniu 1. linii, u części chorych z nawrotem szpiczaka mogą być zastosowane ponownie, ale u wielu chorych występuje wtórna oporność, co wymaga wprowadzania kolejnych nowych leków. Aktualnie prowadzone są badania wielu nowych leków, takich jak np: nowe inhibitory proteasomu (oprozomib, marizomib, iksazomib), inhibitory deacetylazy histonów (worinostat i panabinostat) [30] oraz przeciwciała monoklonalne, jak: anty CS-1 (elotuzumab), anty CD138 (BTO62) czy anty CD38 (daratumumab) [31].

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

- [1] Jakubowiak A. Management strategies for relapsed/refractory multiple myeloma: current clinical perspectives. *Semin Hematol* 2012;49(suppl. 1):16-32.
- [2] Richardson P, Sonneveld P, Schuster M, et al. Bortezomib or High-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487-2498.
- [3] Richardson P, Sonneveld P, Schuster M, et al. Extended follow-up of phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 2007;110:3557-3560.
- [4] Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2011;12:431-440.
- [5] Arnulf B, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Updated survival analysis of randomized, phase 3 study of subcutaneous versus intravenous bortezomib in patients with relapsed myeloma. *Haematologica* 2012.
- [6] Dimopoulos MA, Zervas K, Kouvatseas G, et al. Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma. *Ann Oncol* 2001;12:991-995.
- [7] Palumbo A, Giaccone L, Bertola A, et al. Low-dose thalidomide plus dexamethasone is an ineffective therapy for advanced myeloma. *Haematologica* 2001;86:399-403.
- [8] Mikhael JR, Belch AR, Prince HM, et al. High response rate to bortezomib with or without dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: results of a global phase 3 expanded access program. *Brit J Haematol* 2009;144:169-175.
- [9] Orłowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, 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.
- [10] Weber DM, Chen C, Nesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007;357:2133-2142.
- [11] Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123-2132.
- [12] Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, 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.
- [13] Stradwick S, Freemantle N, Snowden J, et al. 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.
- [14] Jagannath S, Hofmeister CC, Siegel D, et al. Pomalidomide (POM) with low-dose dexamethasone (LoDex) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma who have received prior therapy with lenalidomide (LEN) and bortezomib (BORT); Update phase 2 results and age subgroup analysis. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2012;120-450.
- [15] Morgan G, Palumbo A, Dhanasiri S, et al. Overall survival of relapsed and refractory multiple myeloma patients after adjusting for crossover in the MM-003 trial for pomalidomide plus low-dose dexamethasone. *Br J Haematol* 2015;168:820-823.
- [16] Garcia-Sanz R, Gonzales-Porrás JR, Hernandez JM, et al. The oral combination of thalidomide cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is effective in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2004;18:856-863.
- [17] Palumbo A, Larocca A, Falco P, et al. Lenalidomide, melphalan, prednisone and Thalidomide (RMPT) for relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2010;24:1037-1042.
- [18] Pineda-Roman M, Zangari M, van Rhee F, et al. VTD combination therapy with bortezomib-thalidomide-dexamethasone is highly effective in advanced and refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2008;22:1419-1427.
- [19] Terpos E, Kastritis E, Roussou M, et al. The combination of bortezomib, melphalan dexamethasone and intermittent thalidomide is an effective regimen for relapsed/refractory myeloma and is associated with improvement of abnormal bone metabolism and angiogenesis. *Leukemia* 2008;22:2247-2256.
- [20] Richardson PG, Xie W, Jagannath S, et al. Lenalidomide (R), bortezomib (V), and dexamethasone (D) in patients (PTS) with relapsed (REL) and relapsed/refractory (REL/REF) multiple myeloma (MM): efficacy and safety data after 3 years of follow up in multicenter phase II trial. *Hematologica* 2011;96(suppl.1):S105.
- [21] Palumbo A, Gay F, Bringhen S, et al. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone in advanced multiple myeloma. *Ann Oncol* 2008;19:1160-1258.
- [22] Ludwig H, Kasparu H, Leitgeb C, et al. Bendamustine-bortezomib-dexamethasone is an active and well tolerated regimen in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 2014;123:985-991.
- [23] Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;372:142-152.
- [24] Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2013 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2013;88:226-232.
- [25] Laubach JP, Voorhees PM, Hassoun H. Current strategies for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Expert Rev Hematol* 2014;7:97-111.
- [26] Lee C-K, Barlogie B, Munshi N, et al. DTPACE: an effective, novel combination chemotherapy with thalidomide for previously treated patients with myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2003;21:2732-2739.
- [27] Blade J, Rosinol L, de Larrea CF. How I treat relapsed myeloma. *Blood* 2015;125:1532-1540.
- [28] Bird JM, Owen RG, D'Sa S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *Br J Haematol* 2011;154:32-75.
- [29] Cook G, Williams C, Brown JM, et al. High-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation as consolidation therapy in patients with relapsed multiple myeloma after previous autologous stem-cell transplantation (NCRI Myeloma X Relapse [Intensive trial]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:874-885.
- [30] San-Miguel JF, Hungria VTM, Yoon Sung-Soo, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: multicentre, randomized, double-blind phase 3. *Lancet Oncol* 2014;15:1195-1206.
- [31] Ocio EM, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the International Myeloma Working Group (IMWG). *Leukemia* 2014;28:525-542.

## IX ODREBNOŚCI W LECZENIU STARSZYCH CHORYCH NA SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO

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

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

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

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

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

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

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

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

## PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Ludwig H, Bolejack V, Crowley J, et al. Can multiple myeloma become a curable disease? *J Clin Oncol* 2010;28:1599–1605.  
 [2] Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011;364:1046–1060.

## X ZASADY RADIOTERAPII W SZPICZAKU PLAZMOCYTOWYM

Zastosowania radioterapii chorych na szpiczaka plazmocyto-  
 towego obejmuje:

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

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

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

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

U 50–60% chorych dochodzi do transformacji procesu nowotworowego w postać szpiczaka plazmocyto-

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

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

### Radioterapia radykalna izolowanej postaci szpiczaka

Pierwotny odosobniony szpiczak plazmocytowy powinien być traktowany jako drobnokomórkowy nowotwór kości. Najczęściej stosuje się techniki radioterapii wielopolowej konformalnej lub IMRT (*intensity modulated radiotherapy*) stosownie do indywidualnej sytuacji klinicznej danego chorego.

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

### Izolowany szpiczak pozakostny

Określenie objętości napromieniania wg lokalizacji i diagnostyki CT oraz w określonych sytuacjach klinicznych wg MR (np. w szpiczaku zatok obocznych nosa możliwe jest wtedy rozróżnienie nowotworu od zmian zapalnych). Obszar i techniki radioterapii planuje się podobnie jak w przypadku innych nowotworów nabłonkowych danej lokalizacji i jak w przypadkach szpiczaka odosobnionego kostnego.

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

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

### Radioterapia paliatywna w uogólnionej postaci szpiczaka

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

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

Pod wpływem promieniowania jonizującego w uszkodzonej przez nacieki plazmocytoów kości dochodzi do zmian degeneracyjno-martwiczych komórek nowotworowych z następczym rozrostem kolagenu. Rekalcyfikacja w ogniskach zmian litycznych rozpoczyna się 3–6 tygodni od napromieniania i osiąga maksimum pod koniec 2. miesiąca. Białko monoklonalne znika po radioterapii u 25–50% pacjentów [2].

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

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

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

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

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

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

Najczęściej polecane schematy:

30 Gy/T w 10 frakcjach po 3 Gy/T

20 Gy/T w 5 frakcjach po 4 Gy/T

8 – 12 Gy/T w 1 frakcji

6 Gy /T w 1 frakcji = UHBI (napromienianie na górną połowę ciała)

8 Gy/T w 1 frakcji = LHBI (napromienianie na dolną połowę ciała).

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

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

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

### Postępowanie w stanach ucisku rdzenia kręgowego lub korzeni nerwowych

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

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

### Napromienianie na pół ciała (HBI)

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

Od metody tej jednak coraz częściej odstępuje się w dobie nowoczesnej i skutecznej chemioterapii [3]. W przypadku górnej połowy ciała (UHBI) obszar napromieniany obejmuje czaszkę, kręgosłup szyjny, kręgosłup piersiowy, kręgosłup lędźwiowy do poziomu L4, żebra, mostek, kości kończyn górnych, obręcz barkową. W przypadku dolnej połowy ciała (LHBI) obszar napromieniany obejmuje miednicę i kości kończyn dolnych.

W wybranych przypadkach można zastosować napromienianie całego ciała TBI = UHBI + LHBI – w odstępie co najmniej 6–8 tygodni pomiędzy napromienianiem poszczególnych połówek ciała pod warunkiem dobrego efektu terapeutycznego, dobrej tolerancji i po uzyskaniu pełnej regeneracji hematologicznej. Dobry efekt przeciwbólowy uzyskuje około 80% chorych już po 24–48 godz. Ten sposób radioterapii może być rozpatrywany w leczeniu chorych wykazujących chemiooporność. Napromienianie metodą „pół ciała” obarczone jest istotnymi objawami ubocznymi i ryzykiem ciężkich powikłań [3].

Głównym czynnikiem ograniczającym powszechne stosowanie tej metody jest toksyczność w stosunku do szpiku kostnego przejawiająca się długotrwałymi, głębokimi trójukładowymi cytopeniami z koniecznością przetaczania preparatów krwi oraz ryzykiem powikłań infekcyjnych na skutek ciężkiej neutropenii. Istnieje również ryzyko popromiennego zapalenia płuc.

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

### Zalecenia

W izolowanej postaci szpiczaka radioterapia jest skuteczną samodzielną metodą dającą chorym wysoką szansę na trwałe



wyleczenie z niewielkim ryzykiem objawów ubocznych i powikłań.

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

#### PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

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

## XI NIEWYDOLNOŚĆ NEREK U CHORYCH NA SZPICZAKA

Uszkodzenie nerek, które występuje nawet u 50% chorych na szpiczaka, jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka determinujących krótszy czas przeżycia w tej chorobie. Z drugiej strony badania wieloośrodkowe dowiodły, że mediana przeżycia chorych z dysfunkcją nerek, u których wycofała się niewydolność nerek w wyniku terapii z zastosowaniem nowych leków, jest podobna do czasu przeżycia pacjentów z wyjściowo prawidłowym stężeniem kreatyniny i prawidłowym przesączaniem kłębkowym.

Bortezomib nadal pozostaje lekiem z wyboru u chorych na szpiczaka z niewydolnością nerek, aczkolwiek leczenie oparte

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

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

W Polsce w ramach programu lekowego od 2012 roku istnieje możliwość stosowania bortezomibu w pierwszej linii u starszych chorych z niewydolnością nerek. Wprowadzenie w styczniu 2015 roku bortezomibu do leczenia w pierwszej linii chorych na szpiczaka kwalifikujących się do przeszczepienia, w tym chorych z niewydolnością nerek, umożliwiło zastosowanie leczenia zgodnego z ustalonymi na świecie standardami również w tej grupie chorych.

U chorych na NDMM, jak i RRMM z niewydolnością nerek, u których nie można zastosować bortezomibu z różnych przyczyn, istnieją wskazania do leczenia talidomidem lub lenalidomidem. U pacjentów leczonych lenalidomidem konieczna jest redukcja dawki leku względem klirensu kreatyniny. Badania Oehrlein i wsp. [5] przeprowadzone w grupie 26 chorych na RRMM z niewydolnością nerek, w tym 6 wymagających leczenia nerkozastępczego, którzy otrzymywali lenalidomid/deksametazon, wykazały OOR u 84%, a odpowiedź nerkową 42%. W podsumowaniu autorzy zwracają uwagę na porównywalną skuteczność i tolerancję

leczenia chorych z niewydolnością i z prawidłową funkcją nerek.

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

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

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

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

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

Nie ma rekomendacji dotyczących postępowania u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek w aspekcie przeszczepienia nerki. Biorąc pod uwagę fakt, że około 6–10% chorych na MM przeżywa bez nawrotu > 10 lat, Bansal i wsp. [9] postulują, by u młodych chorych, bez czynników wysokiego ryzyka, w tym ryzyka cytogenetycznego, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź, rozważyć opcję transplantacji nerki. Autorzy zwracają uwagę, że u tych chorych istnieje ryzyko nawracających infekcji, nawrotów choroby i przewlekłego stosowania immunosupresji. Poza standardem pozostaje również przeszczepienie skojarzone: komórek macierzystych i nerki od tego samego dawcy. Coraz więcej doniesień wskazuje jednak na korzyści takiej podwójnej transplantacji. Pacjent może być potencjalnie wyleczony z choroby nowotworowej, ponadto nie musi stosować

przewlekłej immunosupresji i staje się niezależny od leczenia nerkozastępczego. U tak leczonych chorych można rozważyć zastosowanie bortezomibu jako leczenia podtrzymującego remisję i jednocześnie zapobiegającego odrzuceniu przeszczepionej nerki [10].

## PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

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

## XII POSTĘPOWANIE U CHORYCH Z POLINEUROPATIĄ PO LECZENIU TALIDOMIDEM I BORTEZOMIBEM

Polineuropatia indukowana chemioterapią (*chemotherapy-induced peripheral neuropathies*; CiPN) jest najczęściej występującym powikłaniem niehematologicznym u chorych leczonych inhibitorami proteasomu i lekami immunomodulującymi. W ostatnich latach pojawiły się nowe badania dotyczące zarówno występowania CiPN, mechanizmów prowadzących

do wystąpienia tych zaburzeń, jak i nowych możliwości leczenia.

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

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

### Profilaktyka i leczenie CiPN

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

Aktualnie rekomendowane jest podawanie podskórne bortezomibu. Badania Moreau wykazały, że odsetek wszystkich odpowiedzi po 8 cyklach w grupie chorych leczonych bortezomibem dożylnie i podskórnie nie różnił się i wynosił 52%, również odsetek odpowiedzi > VGPR był jednakowy w obu grupach (25%), natomiast neuropatia obwodowa istotnie częściej występowała w grupie leczonej bortezomibem podawanym i.v. (53% vs 38%, p = 0,044) [8].

Program NFZ w Polsce nie przewiduje natomiast podawania bortezomibu 1x w tygodniu, chociaż wyniki

**Tabela XXII – Leczenie bólu neuropatycznego**  
**Table XXII – Treatment of neuropatic pain**

Grupa leków	Lek	Dawka
Gabapentynoidy	Gabapentyna	300–1200 mg 3xd
	Pregabalina	75–300 mg 2xd
Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne	Amitryptylina	10–100 mg 1xd
	Nortryptylina	10–100 mg 1xd
	Imipramina	25–100 mg 1xd
	Duloksetyna	60–90 mg 1xd
Inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i nor epinefryny (SNRI)	Wenlafaksyna	75–150 mg 1xd
	Karbamazepina	100–600 mg 2xd
Leki przeciwepileptyczne	Okskarbazepina	150–900 mg 2xd
	SNRI – serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors	

przeprowadzonych badań jednoznacznie wskazują, że taka forma redukcji dawki bortezomibu zapobiega progresji polineuropatii, zmniejsza odsetek ciężkich powikłań neurologicznych i jest szczególnie rekomendowana u osób >75. roku życia [9, 10].

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

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

- [1] Peng L, Ye X, Zhou Y, et al. Meta-analysis of incidence and risk of peripheral neuropathy associated with intravenous bortezomib. Support Care Cancer 2015 Feb 15. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-015-2648-2>.
- [2] Dimopoulos MA, Mateos MV, Richardson PG, et al. Risk factors for, and reversibility of, peripheral neuropathy associated with bortezomib-melphalan-prednisone in newly diagnosed patients with multiple myeloma: subanalysis of the phase 3 VISTA study. Eur J Haematol 2011;86:23–31.
- [3] Corthals SL, Kuiper R, Johnson DC, et al. Genetic factors underlying the risk of bortezomib induced peripheral neuropathy in multiple myeloma patients. Haematologica 2011;96:1728–1732.
- [4] Johnson DC, Corthals SL, Walker BA, et al. Genetic factors underlying the risk of thalidomide-related neuropathy in patients with multiple myeloma. J Clin Oncol 2011;29:797–804.
- [5] Zheng H, Xiao WH, Bennett GJ. Mitotoxicity and bortezomib-induced chronic painful peripheral neuropathy. Exp Neurol 2012;238:225–234.
- [6] Trevisan G, Materazzi S, Fusi C, et al. Novel therapeutic strategy to prevent chemotherapy-induced persistent sensory neuropathy by TRPA1 blockade. Cancer Res 2013;73:3120–3131.
- [7] Ibanez CF, Simi A. p75 neurotrophin receptor signaling in nervous system injury and degeneration: paradox and opportunity. Trends Neurosci 2012;35:431–440.
- [8] Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. Lancet Oncol 2011;12:431–440.



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

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

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

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

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

Profilaktykę i leczenie przeciwzakrzepowe u chorych na szpiczaka otrzymujących talidomid lub lenalidomid oceniono w 3 prospektywnych badaniach (2011, 2012, 2013). Na podstawie wyników tych badań można stwierdzić, że zasadnicze wytyczne dotyczące strategii profilaktyki i leczenia takich powikłań u pacjentów z gammopatią monoklonalną

nie uległy istotnej zmianie w porównaniu z zaleceniami z 2012 r.

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

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

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

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

W podsumowaniu autorzy stwierdzili, że profilaktyczne stosowanie LMWH jest związane z mniejszym ryzykiem powikłań zakrzepowych. Leczenie aspiryną można rozważyć jako opcję alternatywną dla heparyny drobnocząsteczkowej, u chorych leczonych lenalidomidem, z niskim wskaźnikiem ryzyka zakrzepicy. Pod uwagę należy wziąć korzyści wynikające z drogi podania ASA, braku konieczności kontrolnych testów układu krzepnięcia oraz niskie koszty leczenia. Autorzy uznali jednak, że nie są upoważnieni do wyciągnięcia ostatecznych wniosków ze względu na małą liczbę powikłań zakrzepowych [8].



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

Podsumowując, IMGW (*The International Myeloma Working Group*) zaleca profilaktyczne stosowanie aspiryny u chorych bez lub z jednym czynnikiem ryzyka (chorzy z niskim ryzykiem), u chorych z 2 dwoma lub więcej czynnikami (chorzy wysokiego ryzyka) należy stosować LMWH lub warfarynę, przez co najmniej 6 miesięcy leczenia IMiDs. Standardowym postępowaniem terapeutycznym u chorych na szpiczaka powikłanego zakrzepicą żylną lub tętniczą jest stosowanie heparyny, a następnie VKAs przez 3 do 6 miesięcy. Zamiast VKAs można stosować LMWH, stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej nie wymaga kontroli parametrów krzepnięcia, ale konieczne jest badanie funkcji nerek i liczby płytek.

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

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

- [1] Falanga A, Russo L, Verzeroli C. Mechanisms of thrombosis in cancer. *Thromb Res* 2013;131(suppl 1):S59-S62.
- [2] Undas A, Zubkiewicz-Urnarska L, Helbig G, et al. Altered plasma fibrin clot properties and fibrinolysis in patients with multiple myeloma. *Eur J Clin Invest* 2014;44:557-566.
- [3] Carrier M, Le Gal G, Tay J, et al. Rates of venous thromboembolism in multiple myeloma patients undergoing immunomodulatory therapy with thalidomide or lenalidomide: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2011;9:653-663.
- [4] Leebeek FW, Kruij MJ, Sonneveld P. Risk and management of thrombosis in multiple myeloma. *Thromb Res* 2012;129: S88-S92.
- [5] Zangari M, Fink L, Zhan F, et al. Low venous thromboembolic risk with bortezomib in multiple myeloma and potential protective effect with thalidomide/lenalidomide-based therapy: review of data from phase 3 trials and studies of novel combination regimens. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11:228-236.
- [6] Leleu X, Rodon P, Hulin C, et al. MELISSE, a large multicentric observational study to determine risk factors of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma treated with immunomodulatory drugs. *Thromb Haemost* 2013;110:844-851.
- [7] Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, et al. Aspirin, Warfarin, or Enoxaparin Thromboprophylaxis in Patients With Multiple Myeloma Treated With Thalidomide: A Phase III, Open-Label, Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2011;29:986-993.
- [8] Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood* 2012;119:933-939.
- [9] Sallah S, Husain A, Wan J, et al. The risk of venous thromboembolic disease in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Ann Oncol* 2004;15:1490-1494.
- [10] Srkalovic G, Cameron M, Rybicki L, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma are associated with an increased incidence of venous thromboembolic disease. *Cancer* 2004;101:558-566.
- [11] Za T, De Stefano V, Rossi E, et al. Arterial and venous thrombosis in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: incidence and risk factors in a cohort of 1491 patients. *Br J Haematol* 2013;160:673-679.

#### XIV LECZENIE CHOROBY KOSTNEJ W PRZEBIEGU SZPICZAKA PLAZMOCYTOZOWEGO

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

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

Grupą leków o najbardziej udokumentowanym działaniu profilaktycznym, opóźniającym wystąpienie i redukującym

liczbę powikłań kostnych, a także hiperkalcemii, są bisfosfoniany. Leki te zmniejszają resorpcję kostną poprzez hamujące działanie na osteoklasty. 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 użyciem kwasu kłodronianowego, przy czym efekt ten był istotny również u chorych, u których nie stwierdzono zmian kostnych przed włączeniem chemioterapii [2]. Na podstawie tych wyników zaleca się włączenie leczenia 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 randomizowanego). Natomiast kwas kłodronianowy powinien być stosowany tylko w przypadku, gdy brak jest możliwości stosowania leczenia dożylnego. Podczas terapii bisfosfonianami dożylnymi zalecana jest doustna substytucja wapnia i witaminy D, natomiast w przypadku kwasu kłodronianowego takie postępowanie prawdopodobnie może zmniejszać wchłanianie leku. W związku z możliwością wystąpienia powikłań, w tym szczególnie niewydolności nerek, hipokalcemii i martwicy kości szczękowej, w okresie leczenia bisfosfonianami wskazane jest monitorowanie funkcji nerek i poziomu wapnia w surowicy przed każdym podaniem bisfosfonianu dożylnego, przestrzeganie higieny jamy ustnej oraz unikanie większych zabiegów stomatologicznych. Czas trwania leczenia bisfosfonianami nie jest dokładnie ustalony. Na podstawie ostatnich badań uważa się, że najkorzystniejsza jest terapia bezterminowa, jednak długoterminowe stosowanie tych leków zwiększa również ryzyko typowych powikłań. W związku z tym bezwzględnie uzasadnione jest kontynuowanie leczenia podczas fazy aktywnej choroby. Natomiast u pacjentów, którzy osiągnęli trwałą całkowitą remisję lub bardzo dobrą częściową remisję choroby i byli leczeni bisfosfonianami przez dwa lata, można rozważyć przerwanie leczenia lub zmniejszenie częstotliwości lub dawki bisfosfonianów. W przypadku nawrotu choroby wskazane jest ponowne rozpoczęcie 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 plazmocytowy). Jednak niektórzy eksperci zalecają takie leczenie u pacjentów z grup wysokiego ryzyka progresji do objawowego szpiczaka plazmocytoowego.

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

#### Zalecenia szczegółowe dotyczące leczenia bisfosfonianami

1. 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,

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

#### Kompresja rdzenia kręgowego

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

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

- pilnego badania NMR odpowiedniego obszaru kręgosłupa oraz konsultacji neurochirurgicznej i radioterapeutycznej wyniku, a następnie:
  - w przypadku ucisku rdzenia przez masy miękkotkanikowe – pilnej miejscowej radioterapii (standardowo dawka 30 Gy podana w 10 frakcjach)
  - w przypadku ucisku rdzenia przez struktury kostne pilnego zabiegu odbarczenia neurochirurgicznego.

### Leczenie hiperkalcemii

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

Postępowanie lecznicze w hiperkalcemii powinno obejmować następujące działania:

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

### PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Delforge M, Terpos E, Richardson PG, 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.
- [2] Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al., National Cancer Research Institute Haematological Oncology Clinical Study Group. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): A randomized controlled trial. *Lancet* 2010;376:1989–1999.
- [3] Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *J Clin Oncol* 2013;31:2347–2357.
- [4] Bird JM, Owen RG, D'Sa S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2014. [http://www.bcshguidelines.com/documents/MYELOMA\\_GUIDELINE\\_Feb\\_2014\\_for\\_BCSH.pdf](http://www.bcshguidelines.com/documents/MYELOMA_GUIDELINE_Feb_2014_for_BCSH.pdf). (sprawdzone w dniu 20.03.2015 r.).

## XV LECZENIE WSPOMAGAJĄCE

### Leczenie wspomagające w szpiczaku plazmocytowym

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

### Niedokrwistość w szpiczaku plazmocytowym

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

Standardowym sposobem leczenia niedokrwistości w szpiczaku plazmocytoowym są transfuzje koncentratów krwinek czerwonych (KKCz) oraz stosowanie czynników stymulujących erytropoezę (*erythropoiesis-stimulating agents*; ESAs). Transfuzje KKCz są pomocne w szybkiej korekcie umiarkowanej lub głębokiej niedokrwistości u chorych z objawową anemią. Natomiast pacjenci z łagodną lub umiarkowaną bezobjawową niedokrwistością mogą być jedynie obserwowani przez lekarza. Należy pamiętać, że

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

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

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

u większości chorych na SzP obserwuje się normalizację stężenia hemoglobiny w czasie skutecznie stosowanej chemioterapii.

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

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) [1, 2].

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

1. W przypadku wystąpienia niedokrwistości niezbędne jest przeprowadzenie dokładnego wywiadu chorobowego, badania fizykalnego pacjenta oraz wykonanie badań biochemicznych mających pomóc w ustaleniu przyczyny anemii. Niezbędne jest uwzględnienie chorób towarzyszących, w tym szczególnie choroby niedokrwiennej serca, niewydolności krążenia, chorób płuc, niewydolności nerek, jak również ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych.
2. Stosowanie czynników stymulujących erytropoezę wg ASCO/ASH jest zalecane u pacjentów z niedokrwistością związaną z chemioterapią lub chemioradioterpią, gdy stężenie HGB <10 g/dl. Można rozważyć zastosowanie ESA w przypadku, gdy stężenie HGB wynosi 10–12 g/dl, jeżeli istnieją inne choroby towarzyszące powodujące znaczne ograniczenie rezerwy płucno-sercowej chorego lub gdy niedokrwistość powoduje znaczny spadek aktywności życiowej pacjenta.

Wg EORTC zaleca się stosowanie ESA przy stężeniu hemoglobiny 9–11 g/dl lub 11–11,9 g/dl, przy dodatkowych wskazaniach klinicznych.

3. Według ASCO/ASH zaleca się ekwiwalentne stosowanie epoetyny alfa (epoetyna beta nie jest komercyjnie dostępna w USA) lub darbepoetyny alfa.

Dawkowanie ESA wg FDA przedstawiono w tabeli XXIII.

4. Celem leczenia czynnikami stymulującymi erytropoezę jest uzyskanie stężenia hemoglobiny  $\leq$  12 g/dl. Stwierdzono, że dalszy wzrost stężenia hemoglobiny powoduje zwiększenie powikłań zakrzepowo-zatorowych i wzrost ryzyka zgonu pacjenta.
5. Przy braku odpowiedzi na leczenie ESA, gdy wzrost HGB <1–2 g/dl po 6–8 tygodni leczenia, nie zaleca się eskalacji

dawki czynników stymulujących erytropoezę. Zalecenia ASCO/ASH i EORTC nie wskazują eskalacji dawek ESA, gdyż nie ma przekonujących dowodów na skuteczność tego typu postępowania. Podwyższenie dawki zalecane jest zaś przez FDA, jak przedstawiono w tabeli XXIII.

6. U chorych, u których uzyskano zwiększenie stężenia hemoglobiny do około 12 g/dl, należy stosować leczenie podtrzymujące za pomocą najmniejszej skutecznej dawki lub przez zmniejszenia dawki i wydłużenie odstępów podawania ESA.
7. Preparaty żelaza nie powinny być podawane rutynowo, ich stosowanie zastrzeżone jest dla chorych z bezwzględnym lub czynnościowym niedoborem żelaza (ferrytyna <100 ng/ml, Tsat <15%). Wykazano również, że jedynie dożylna suplementacja żelaza jest skuteczna w leczeniu niedoborów żelaza w czasie stosowania ESA.

Spśród 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 czerwokrwinkową. Niedokrwistość czysto czerwokrwinkowa związana jest z obecnością autoprzeciwciał skierowanych przeciwko epoetynie, przy czym może być również niszczone endogenna erytropoetyna.

#### Powikłania infekcyjne

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

Przyczyny zaburzeń odporności w szpiczaku plazmocytowym:

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



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

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

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

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

### Leczenie bólu

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

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

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

Leczenie farmakologiczne bólu powinno uwzględniać następujące leki:

1. Paracetamol może być stosowany w dawkach 1 g co 6 h przy nieznacznym natężeniu bólu.

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

Szczególnie rodzaje bólu – ból neuropatyczny:

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

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

### PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

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

## XVI ZASTOSOWANIE WERTEBROPLASTYKI W NACIEKACH I ZŁAMANIACH KOMPRESYJNYCH KRĘGÓW W PRZEBIEGU SZPICZAKA PLAZMOCYTOZOWEGO

W szpiczaku plazmocytozy nacieki w kościach kręgosłupa występują w większości przypadków, a w około 30% są przyczyną złamań kompresyjnych trzonów kręgow.

Złamania te są jedno- lub wielopoziomowe i w konsekwencji doprowadzają do postępującego obniżenia wysokości trzonów, nierzadko aż do ich całkowitego zapadnięcia się. Postępująca deformacja kręgosłupa – załamanie osi, kyfotyzacja szyjno-piersiowa i piersiowa oraz wyrównanie lordozy lędźwiowej – w połączeniu z bólem miejscowym i korzeniowym doprowadza do upośledzenia funkcji narządu ruchu. Opasujące bóle klatki piersiowej mogą powodować upośledzenie wentylacji, doprowadzając do zmniejszenia pojemności oddechowej płuc, a w zaawansowanych przypadkach do ograniczenia tolerancji wysiłku oraz do wzrostu ryzyka infekcji płuc. W zakresie odcinka lędźwiowego kręgosłupa ból promieniujący do jamy brzusznej skutkuje niekiedy upośledzeniem łaknienia i spadkiem wagi ciała. Masa nowotworu wrastająca do kanału kręgowego powoduje ucisk na rdzeń kręgowy i ogon koński, a także może uciskać pojedyncze korzenie. Opisywane objawy nie są proporcjonalne do stanu zniekształcenia kręgosłupa obserwowanego w badaniach obrazowych i często pacjent z wielopoziomymi deformacjami nie odczuwa istotnych dolegliwości a przeciwnie, jednopoziomowe złamanie kompresyjne ze znacznego stopnia deformacją trzonu może powodować dokuczliwe dolegliwości bólowe.

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

### Wertebroplastyka i kyfoplastyka

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

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

Istotne jest odpowiednio wczesne wykrycie deformacji trzonu lub/i nacieku i możliwie szybkie zareagowanie na pojawiający się ból. Opanowanie bólu znacznie podnosi komfort życia i nie stanowi przeszkody we wdrożeniu alternatywnych i uzupełniających metod leczenia, takich jak radioterapia i farmakoterapia przeciwbólowa, oraz nie koliduje z systemową farmakoterapią przeciwszcikawkową.

Wertebroplastyka może być zastosowana także przed wdrożeniem radioterapii, lub zamiast niej.

### Przeciwwskazania

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

Destrukcja tylnej ściany kręgu i wnikanie guza do przestrzeni nadoponowej jest względnym przeciwwskazaniem do PW, jeżeli nie ma deficytu neurologicznego [2]. Także zmiany zlokalizowane powyżej poziomu trzeciego kręgu piersiowego, ze względu na trudności anatomiczne stanowią względne przeciwwskazanie do zastosowania metody przeszskórnej.

### Powikłania

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

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

Wyniki leczenia przeciwbólowego za pomocą PK i PW są podobne, natomiast po zastosowaniu kyfoplastyki istnieje możliwość zmniejszenia kąta kyfozy kręgosłupa, co jednak nie przekłada się na lepszy wynik funkcjonalny w porównaniu z wertebroplastyką [9].

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

## PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Hussein MA, Vrionis FD, Allison R, et al. The role of vertebral augmentation in multiple myeloma: International Myeloma Working Group Consensus Statement. *Leukemia* 2008;1-6.
- [2] Shimony JS, Gilula LA, Zeller AJ, Brown DB. Percutaneous vertebroplasty for malignant compression fractures with epidural involvement. *Radiology* 2004;232:846-853.
- [3] Barragan-Campos HM, Vallee J-N, Lo D, et al. Percutaneous vertebroplasty for spinal metastases: complications. *Radiology* 2006;238:354-362.
- [4] Cotten A, Dewatre F, Cortet B, et al. Percutaneous vertebroplasty for osteolytic metastases and myeloma: effects of the percentage of lesion filling and the leakage of methylmetacrylate at clinical follow-up. *Radiology* 1996;200:525-530.
- [5] Anselmetti GC, Manca A, Montemurro F, et al. Percutaneous vertebroplasty in multiple myeloma: prospective long-term follow-up in 106 consecutive patients. *CardiovascInterventRadiol* 2012;35:139-145.
- [6] Layton KF, Thielen KR, Cloft HJ, Kallmes DF. Acute vertebral compression fractures in patients with multiple myeloma: evaluation of vertebral body edema patterns on MR imaging and the implications for vertebroplasty. *AJNR* 2006;27:1732-1740.
- [7] Ramos L, de Las Heras JA, Sanchez S, et al. Medium-term results of percutaneous vertebroplasty in multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2006;77:7-13.
- [8] Khan OA, Binjiki W, Kallmes DF. Vertebral augmentation in patients with multiple myeloma: a pooled analysis of published case series. *AJNR* 2014;35:207-210.

## XVII LECZENIE PALIATYWNE

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

Chorzy, którzy nie kwalifikują się do intensywniejszej chemioterapii z uwagi na leukopenię, małopłytkowość, hipoplazję szpiku czy ciężką niewydolność nerek, mogą być

leczeni pulsami sterydowymi, z dodatkiem cyklofosfamidu bądź małymi dawkami innych leków. W tabeli XXI przedstawiono zalecane redukcje dawek leków w zależności od wieku i kondycji pacjenta.

## PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Prommer EE. Palliative oncology: thalidomide. *Am J Hosp Palliat Care* 2010;27:198-204.

## XVIII ZALECENIA TERAPEUTYCZNE DOTYCZĄCE INNYCH DYSKRAZJI PLAZMOCYTOWYCH

## Pierwotna układowa amyloidoza łańcuchów lekkich (AL)

Cechą charakterystyczną grupy chorób określanych mianem amyloidozy (skrobiawicy) jest odkładanie się białka w postaci włókienek amyloidowych przyjmujących strukturę białkową typu kartki  $\beta$  w przestrzeniach pozakomórkowych. Obecnie rozróżnia się ok. 30 różnych białek, które w następstwie zmiany swojej konformacji do kartki  $\beta$  mogą zapoczątkować rozwój jednej z postaci amyloidoz [1]. Złogi amyloidu dzięki swojej charakterystycznej strukturze białkowej kartki  $\beta$  stają się dwułomne i po zabarwieniu czerwienią Kongo mają żółtozielonkawy kolor w świetle spolaryzowanym. Proces tworzenia się amyloidu i jego odkładania w tkankach prowadzi ostatecznie do uszkodzenia, a następnie do niewydolności zajętych narządów. Do zidentyfikowanych czynników wpływających na zwiększenie skłonności do wytwarzania białka amyloidowego *in vivo* należą: zwiększone stężenie białka o wysokiej skłonności do agregacji, np. białka amyloidu w surowicy (SAA) w przewlekłym stanie zapalnym, zmiany konformacyjne destabilizujące białka prowadzące do ich agregacji – jak w przypadku amyloidoz rodzinnych, czy nowotworowe – jak w odniesieniu do pierwotnej układowej amyloidozy łańcuchów lekkich (AL).

Najczęstszą postacią układowej amyloidozy jest AL, która stanowi 4/5 wszystkich postaci amyloidoz. Amyloidoza rodzinna, wtórna i starcza stanowią łącznie mniej niż 1/10 wszystkich przypadków amyloidoz (Tab. XXIV). Poza amyloidozą układową rozpoznaje się amyloidozę zlokalizowaną (AZ), która stanowi ok. 10% wszystkich postaci amyloidoz. W tej postaci amyloidozy amyloid składa się co prawda z włókien łańcucha lekkiego Ig, ale nie stwierdza się

Tabela XXIV – Klasyfikacja amyloidozy  
Table XXIV – Classification of amyloidosis

Typ amyloidozy	Klasyfikacja	Podstawowe kryterium
Pierwotna układowa amyloidoza łańcuchów lekkich (AL)	Pierwotna, włączając SzP	Obecność łańcucha lekkiego $\kappa$ lub $\lambda$
Wtórna amyloidoza (AA)	Wtórna	Obecność białka A
Rodzinna amyloidoza (AF)	Rodzinna	Mutacja transtyretyny (prealbuminy)
	Neuropatyczna	Mutacja transtyretyny (prealbuminy)
	Kardiopatyczna	Białko A
	Nefropatyczna	Brak mutacji transtyretyny (prealbuminy)
Starcza układowa amyloidoza (AS)	Starcza sercowa	
Amyloidoza w przebiegu dializoterapii (AD)	Zmiany stawowe	$\beta_2$ -mikroglobulina

obecności białka monoklonalnego w surowicy i/lub moczu, a odkładanie amyloidu jest zazwyczaj ograniczone do jednego układu i nie ulega przemianie w postaci układową. Amyloid w AZ najczęściej jest obecny w drogach oddechowych, układzie moczowo-płciowym, przewodzie pokarmowym i skórze.

Pierwotna AL jest chorobą nowotworową należącą do dyskrazji 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  $\beta$ , które odkładając się pozakomórkowo w tkankach i narządach, powodują upośledzenie ich funkcji.

Pierwotna AL może także rozwinąć się w przebiegu klonalnego rozrostu limfocytów B, w których wytwarzane białko pierwotnie nie przyjmuje struktury kartki  $\beta$ . 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 i wystąpić w trakcie jego trwania (6%).

### Epidemiologia AL

Częstość występowania AL jest określana na ok. 1 nowy przypadek na 100 000 osób/rok i jest prawdopodobnie niedoszacowana. 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 wynosi 63 lata. Około 90% przypadków stanowią chorzy po 50. roku życia. Mediana całkowitego przeżycia (*overall survival*; OS) nieleczonych chorych wynosi 12 miesięcy, natomiast leczonych – 2 lata [2]. W odróżnieniu od SzP przyczyną zgonów chorych na AL są następstwa niewydolności narządowej, w tym niewydolności serca, wynikające z odkładania się amyloidu, a nie następstwa rozplemu plazmocytów w szpiku kostnym i pozaszpikowo.

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

Ze względu na złożony obraz kliniczny, zróżnicowany przebieg i brak łatwo dostępnych metod wczesnego wykrywania AL nadal pozostaje chorobą trudną do rozpoznania. U części chorych stwierdza się szybką progresję choroby, która w krótkim czasie prowadzi do niewydolności narządowej, w tym przede wszystkim niewydolności serca, co w konsekwencji powoduje śmierć chorego, a u części chorych obserwowany jest powolny, wieloletni, łagodny przebieg. Najkrócej AL można określić jako „chorobę pogarszania się stanu ogólnego chorego bez uchwytnej przyczyny”. Występowanie objawów klinicznych u chorych na AL jest bardzo zróżnicowane i często są one zbliżone do obserwowanych w innych, częściej występujących jednostkach chorobowych. U 2/3 chorych stwierdzone jest zajęcie nie więcej niż dwóch narządów, a u pozostałej 1/3 chorych stwierdza się zajęcie ich większej liczby.

U ok. 65% chorych na AL stwierdzone jest zajęcie nerek, a ich niewydolność jest obserwowana u 45% chorych [3]. Pierwotną AL należy wziąć pod uwagę w przypadkach

stwierdzenia niewydolności nerek z obecnością zespołu nerczycowego (ZN) o nieokreślonej przyczynie.

Zajęcie mięśnia sercowego obserwuje się u ok. 75% chorych na AL, a u ok. 50% chorych stwierdzone są objawy niewydolności tego narządu [3]. W badaniu ECHO serca obecny jest przerost mięśnia lewej komory już we wczesnej fazie choroby, przy prawidłowej frakcji wyrzutowej lewej komory, a w badaniu elektrokardiograficznym (EKG) serca obserwuje się niski woltaż zespołów QRS.

U ok. 20% chorych na AL stwierdzone jest powiększenie wątroby bez zaburzeń jej funkcji oraz bez odchyłeń w badaniach obrazowych (tomografia komputerowa, badanie ultrasonograficzne). Kolejnym objawem obserwowanym u ok. 20% chorych na AL jest powiększenie języka. U ok. 2% chorych dochodzi do zmian zwyrodnieniowych stawów.

Neuropatia obwodowa i autonomiczna stwierdzana jest odpowiednio u 15% i 14% chorych na AL. U ok. 25% chorych w okresie poprzedzającym rozpoznanie AL rozpoznawany jest zespół cieśni nadgarstka [3]. U 10% chorych na AL występuje skaza naczyniowa najczęściej zlokalizowana w okolicy oczodołów, tzw. objaw pandy.

Pierwotną AL należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej w przypadkach:

- 1) występowania ZN (albuminuria) u chorych nieleczonych z powodu cukrzycy
- 2) stwierdzenia kardiomiopatii o innej etiologii niż niedokrwienne, potwierdzonej badaniem echokardiograficznym (ECHO) serca
- 3) powiększenia wątroby z prawidłowym obrazem jej mięszu w badaniach obrazowych lub stwierdzenia zwiększonej aktywności fosfatazy zasadowej
- 4) występowania neuropatii z obecnością białka M w surowicy
- 5) rozpoznania MGUS ze współistniejącym niewyjaśnionym uczuciem zmęczenia, obecnością obrzęków obwodowych, ubytku masy ciała lub parestezji.

Kryteria rozpoznania AL zestawiono w tabeli XXV. Badaniem przesiewowym wczesnego wykrywania AL jest immunofiksacja białek surowicy i moczu. Obecnie, najczulszym badaniem wykorzystywanym we wczesnej diagnostyce AL jest badanie wolnych łańcuchów lekkich (*free light chain*; FLC) w surowicy, którego czułość wynosi ok. 90% [4].

W przypadkach, w których stwierdzono objawy kliniczne charakterystyczne dla AL i obecność LC Ig w surowicy i/lub moczu z nieprawidłowym stosunkiem łańcuchów lekkich  $\kappa$  do  $\lambda$ , badaniem, które powinno być wykonane, jest ocena odsetka plazmocytów w szpiku kostnym – zwykle jest on mniejszy od 10% [3]. Kolejnym badaniem diagnostycznym powinna być biopsja tkankowa, najczęściej tkanki tłuszczowej w celu potwierdzenia obecności amyloidu niezbędnego do ostatecznego rozpoznania AL.

Poza stwierdzeniem obecności białka M, niewielkiego nacieku plazmocytów w szpiku kostnym rozpoznanie AL opiera się m.in. na ocenie liczby zajętych przez amyloid narządów oraz ich funkcji. W tym celu zalecane jest wykonanie badania tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego całego ciała. Badanie scyntygraficzne SAP jest swoją metodą obrazowania zajęcia narządowego przez amyloid, w tym wątroby, nerek, śledziony, nadnerczy i kości. Z kolei scyntygrafia technetowa serca pozwala zróżnicować



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

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

upośledzenie funkcji serca w następstwie amyloidozy transytynowej.

Biopsja zajętego przez amyloid narządu z uwagi na inwazyjność tej procedury na ogół nie jest konieczna do wykonania, ponieważ wystarczająca jest zwykle ocena dokonana na podstawie badania klinicznego, badań obrazowych i laboratoryjnych. Badaniem mało inwazyjnym i łatwym do wykonania jest wspomniana już biopsja tkanki tłuszczowej, której czułość wynosi 75–80%. Z kolei czułość biopsji szpiku kostnego z barwieniami na obecność amyloidu ocenia się na ok. 50–65%. Jednoczesne wykonanie biopsji tkanki tłuszczowej i badania histopatologicznego szpiku kostnego z barwieniem czerwienią Kongo pozwala rozpoznać AL u 85% chorych. U pozostałych 15% chorych, u których stwierdzono negatywne barwienia na obecność amyloidu przy wysokim prawdopodobieństwie AL, należy wykonać biopsję zajętego narządu. „Złotym” standardem w diagnostyce zajęcia narządowego nadal pozostaje barwienie czerwienią Kongo bioptatu narządowego. Uzyskany materiał tkankowy należy także poddać barwieniu hematoksyliną i eozyną, tioflawiną T i/lub błękitem alcjańskim. W celu ostatecznego rozpoznania typu amyloidozy poza wspomnianymi barwieniami przydatne jest wykonanie badania immunohistochemicznego, immunofluorescencji i sekwencjonowania uzyskanego materiału histopatologicznego. Obecnie „złotą” metodą oceniającą typ białka amyloidogenego i jego skład jest spektrometria masowa.

Badanie sekwencjonowania genów jest zalecane do wykonania w diagnostyce różnicowej w przypadkach podejrzenia amyloidozy dziedzicznej.

Narządem, którego zajęcie ma największy wpływ na rokowanie oraz na kwalifikację do odpowiedniego sposobu leczenia, jest mięsień sercowy. Podstawowym badaniem obrazowym w diagnostyce amyloidozy serca jest badanie ECHO. Badaniami pomocniczymi są rezonans magnetyczny, scyntygrafia serca, a także mikroskopia elektronowa potwierdzająca obecność włókienek amyloidowych o średnicy 8–11 nanometrów w materiale uzyskanym z biopsji mięśnia serca. Badaniami biochemicznymi określającymi stopień uszkodzenia mięśnia serca są stężenia troponiny T lub I i N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP), rzadziej stężenie kinazy kreatyninowej (*creatinine kinase*; CK).

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

Najnowsza klasyfikacja zaawansowania klinicznego AL oparta jest na stężeniu troponiny T, NT-proBNP i różnicy stężeń FLC w surowicy, co przedstawiono w tabeli XXVII [4]. Natomiast w tabeli XXVIII zestawiono kryteria odpowiedzi hematologicznej na leczenie AL.

#### **Cel i metody leczenia chorych na pierwotną układową amyloidozę łańcuchów lekkich**

Celem obecnie stosowanego leczenia chorych na AL jest zniszczenie klonu plazmocytów, a przez to zaprzestanie wytwarzania i deponowania patologicznych łańcuchów lekkich Ig. Przy obecnie stosowanych metodach leczenia cel

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

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

**Tabela XXVII – Stopnie zaawansowania klinicznego AL wg Kumara i wsp**  
**Table XXVII – Clinical stages of AL by Kumar et al**

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

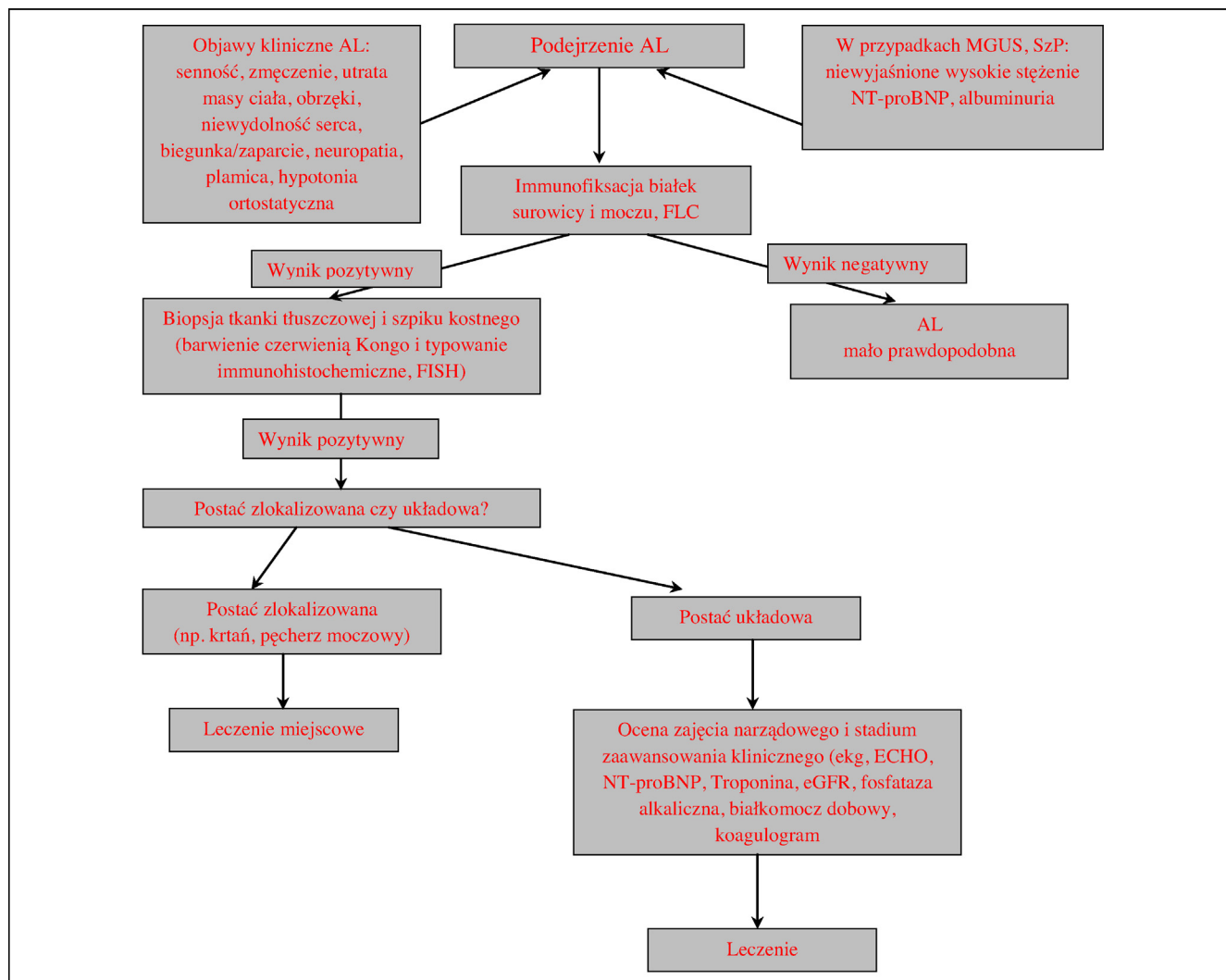
**Tabela XXVIII – Kryteria odpowiedzi na leczenie pierwotnej układowej amyloidozy łańcuchów lekkich**  
**Table XXVIII – Criteria for response to treatment of primary systemic light chain amyloidosis**

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

CR (complete response) remisja całkowita; VGPR (very good partial response); PR (partial response): remisja częściowa; SD (stable disease): stabilizacja choroby; PD (progression disease): progresja choroby

ten jest osiągany bardzo rzadko. Realnym celem leczenia chorych na AL jest zahamowanie lub zmniejszenie wytwarzania łańcuchów lekkich Ig mające na celu spowolnienie dalszego uszkodzenia narządów wewnętrznych. Decyzja o rodzaju terapii powinna być podejmowana indywidualnie i zależeć od stanu ogólnego oraz wieku chorego, dominujących objawów klinicznych, niewydolności i liczby zajętych narządów. W zależności od stopnia sprawności i wyników badań biochemicznych wyróżnia się trzy grupy chorych na AL [3]:

- chorzy „niskiego” ryzyka (20% chorych): chorzy w bardzo dobrym stopniu sprawności (0–1 wg WHO) z prawidłową funkcją nerek, stężeniem troponiny T  $< 0,06$  ng/ml i NT-proBNP  $< 5000$  ng/l
- chorzy „pośredniego” ryzyka (60% chorych): chorzy w dobrym stopniu sprawności (1–2 wg WHO), stężenie NT-proBNP  $< 8500$  ng/l
- chorzy „wysokiego” ryzyka (20% chorych): stężenie NT-proBNP  $> 8500$  ng/l.



Ryc. 4 – Algorytm diagnostyczny u chorego z podejrzeniem pierwotnej, układowej amyloidozy łańcuchów lekkich FLC (*free light chain*): wolne łańcuchy lekkie; MGUS: gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu; SzP: szpiczak plazmocytowy; NT-proBNP: N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B  
Fig. 4 – Diagnostic algorithm for evaluating patient with suspected systemic light chain amyloidosis

Z uwagi na zróżnicowanie objawów klinicznych i zwykle znaczne zaawansowanie kliniczne AL w chwili rozpoznania, określenie standardu leczenia tej heterogenicznej choroby jest trudne. Wobec niewielkiej liczby wykonanych randomizowanych badań klinicznych zalecenia dotyczące leczenia chorych na AL obejmują najlepiej poznane terapie wywodzące się pierwotnie z badań dotyczących leczenia częściej występujących dyskrazji plazmocytowych, tj. głównie szpiczaka plazmocyтового. Do metod tych należy m.in. melfalan stosowany w skojarzeniu z deksametazonem (MelDex) i chemioterapia wysokodawkowana wspomagana autoHCT. Doświadczenia kliniczne z zastosowaniem nowych leków (leki immunomodulujące [IMiD] i inhibitory proteazomu [IP]) są w dalszym ciągu niewielkie. Kwalifikację do leczenia w zależności od czynników ryzyka przedstawiono na rycinie 5. Melfalan stosowany

w skojarzeniu z Dex nadal jest uważany za rekomendowaną terapię w leczeniu chorych na AL niekwalifikujących się do przeszczepienia autologicznych komórek macierzystych (*autologous stem cell transplantation*; autoHCT), szczególnie chorych pośredniego i wysokiego ryzyka. Ma na to wpływ zarówno skuteczność leczenia potwierdzona także w zaawansowanych przypadkach, jak i niska toksyczność leczenia. Wyniki leczenia w oparciu o Mel i standardowe cytostatyki zestawiono w tabeli XXVIII.

Przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych jest obecnie najbardziej radykalnym sposobem leczenia chorych na AL. Terapia ta jest możliwa do zastosowania u chorych „niskiego” ryzyka i do rozważenia u chorych „średniego” ryzyka. Kwalifikacja do autoHCT w oparciu o aktywność wykładników uszkodzenia mięśnia serca zaowocowała zmniejszeniem wczesnej śmiertelności

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

Standardowa chemioterapia			
Protokół leczenia [piśmiennictwo]	Remisje hematologiczne (%)	Odpowiedź narządowa (%)	Całkowite przeżycie (mediana, miesiące)
MP	28	20-30	18-29
VMBCP	29	31	29
Melfalan (25 mg/m <sup>2</sup> IV.)	50	–	50
Dex	–	15-35	12-21
VAD	42-50	–	–
MelDex	52-67	39-48	57-60
Leczenie oparte na nowych lekach			
TCD	74	33	3,4
MTD	36	18	1 rok: 20%
LDex	43	26	2 lata: 50%
CLD	60	24	3,1
MLD	58	50	2 lata: 81%
PDex	48	10	2,3
Bortezomib 1, 2 x/tydzień	69, 67	24	1 rok: 93%, 84%
CyBorD	81	–	2 lata: 98%
MelBorDex	94	–	NR
Iksazomib	42	–	–
Bendamustyna/Prednizon	47	–	3 lata: 65%
Chemioterapia wysokodawkowana wspomagana auto-SCT			
MEL200/MEL140	CR:43%/	–	101/46
MEL100-200	CR24%	–	PR: 107
MEL	71-76	–	57 (5-letni OS)
MEL + konsolidacja: TalDex	90 (CR-35)	–	84% (2-letni OS)
MEL + konsolidacja: BortDex	CR-21	–	82% (2-letni OS)
	CR-27	–	

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

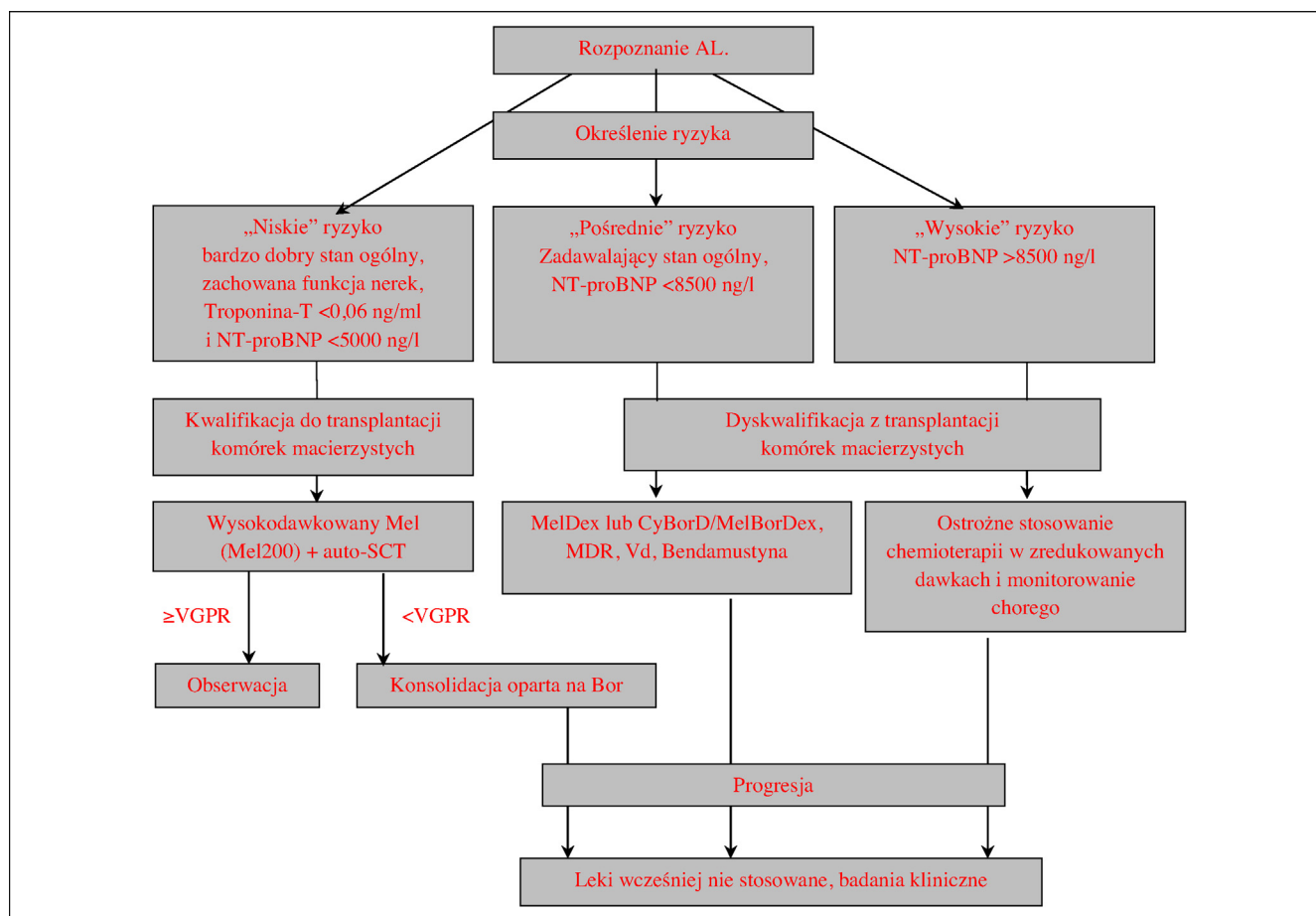
okołoprzeszczepowej do wspomnianych 5-7% [5, 6]. Do kryteriów wykorzystywanych w kwalifikacji chorych do zastosowanie autoHCT należą: stężenie troponiny T <0,06 ng/ml, stężenie NT-proBNP <5000 ng/L, wiek chorego <65 lat, stan sprawności 0-2 wg WHO, frakcja wyrzutowa serca >45%, skurczowe ciśnienie tętnicze >90 mmHg i pojemność dyfuzyjna dwutlenku węgla >50% [6, 7].

W dalszym ciągu nie ma konsensu co do stosowania leczenia indukującego remisję poprzedzającego autoHCT. W zasadzie istnieją wyniki tylko jednego randomizowanego badania klinicznego, w którym porównano skuteczność autoHCT z lub bez poprzedzającej chemioterapii indukującej remisję. W badaniu tym chorych losowo przydzielono do leczenia indukującego Mel stosowanego w skojarzeniu z prednizonem z następowym autoHCT lub do autoHCT bez leczenia indukującego. Nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie w OS w obydwu badanych grupach [8]. Wprowadzenie nowych leków do terapii chorych na AL (IMiD, IP) być może zmieni postrzeżenie terapii indukującej remisję przed autoHCT. Wyniki badań klinicznych oceniających skuteczność chemioterapii wysokodawkowanej wspomaganej autoHCT zestawiono w tabeli XXIX.

### Nowe leki stosowane w terapii chorych na AL

Pierwszym spośród IMiD zastosowanym w terapii chorych na AL był talidomid (Tal). Stosowany w monoterapii ma ograniczoną skuteczność w terapii chorych na AL natomiast stosowany w skojarzeniu z deksametazonem (TalDex) zwiększa odsetek HR. W badaniu wykonanym przez Palladiniego i wsp. [9] po zastosowaniu TalDex w terapii chorych na oporną/nawrotową AL, HR uzyskało 48% (CR: 19%) chorych, a odpowiedź narządową 26% chorych. W kolejnym badaniu wykonanym przez Palladiniego i wsp. [10] w grupie 22 chorych na AL z zajęciem serca po zastosowaniu TalDex w skojarzeniu z Mel (TDM) korzyść uzyskali chorzy z zachowaną funkcją skurczową serca. Z kolei, Wechalekar i wsp. [11] badali skuteczność leczenia Tal stosowanego w skojarzeniu z cyklofosfamidem i Dex (TCD) w terapii opornej/nawrotowej AL. Remisję hematologiczną stwierdzono u 74% (CR: 21%) chorych. Mediana PFS wyniosła 32 miesiące, a mediana przeżycia od rozpoczęcia leczenia – 41 miesięcy. Śmiertelność związana z leczeniem wyniosła 4%. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi w trakcie leczenia TCD, wynikającymi głównie z działania Tal, są neuropatia, zwolnienie akcji serca i pogorszenie ukrwienia przeośniętego





**Ryc. 5 – Kwalifikacja do leczenia pierwotnej, układowej amyloidozy łańcuchów lekkich w zależności od czynników ryzyka**  
**Auto-SCT: przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych; AL: pierwotna układowa amyloidaza łańcuchów**  
**lekkich; Mel: melfalan; Mel200: melfalan 200 mg/m<sup>2</sup>; MelBorDex: melfalan, bortezomib, deksametazon; MelDex: melfalan,**  
**deksametazon; TCD: talidomid, cyklofosfamid, deksametazon; CyBorD: cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon;**  
**NT-proBNP: N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B**

**Fig. 5 – Eligibility for treatment of primary systemic light chain amyloidosis, depending on the risk factors**

mięśnia sercowego. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności leczenia pomiędzy protokołami TCD i MelDex [12].

Analogiem Tal drugiej generacji jest lenalidomid (Len). Remisję hematologiczną po leczeniu Len uzyskuje 41–47% chorych na AL. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych w trakcie leczenia Len należą cytopenie, wysypka, zmęczenie i skurcze mięśni. W pierwszym z dwóch opublikowanych badań klinicznych HR stwierdzono u 41% chorych, a mediana czasu trwania odpowiedzi i OS wyniosła odpowiednio 19,2 i 31 miesięcy. W badaniu klinicznym fazy I i II maksymalną dobrze tolerowaną dawką Len stosowanego w skojarzeniu z MelDex w 1. linii leczenia chorych na AL była dawka 15 mg/dobę. Odsetek HR wyniósł 58%, a 2-letni EFS i OS odpowiednio 54% i 81%. Natomiast w badaniu klinicznym II fazy, w którym stosowano Len w skojarzeniu z MelDex, ORR wyniósł 50%, w tym CR: 7% [13].

Pochodną Tal kolejnej generacji jest pomalidomid (Pom) charakteryzujący się większą siłą działania przy dobrej

tolerancji u chorych na AL. Zastosowanie Pom w kolejnej linii leczenia AL pozwoliło na uzyskanie HR u 48% chorych. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należały neutropenia i zmęczenie [13].

W ostatnich latach opublikowano wyniki dwóch badań klinicznych, w których stosowano bortezomib (Bort) w skojarzeniu z cyklofosfamidem i deksametazonem (CyBorD) [14, 15]. Biorąc pod uwagę skuteczność tego protokołu leczenia i brak niekorzystnego wpływu na krwiotwórcze komórki macierzyste, terapia w oparciu o Bort może być rozważana w przyszłości również jako jedna z metod leczenia indukującego remisję przed autoHCT. U chorych wysokiego ryzyka zalecane jest zmniejszenie zarówno dawki Bort do 0,7 mg/m<sup>2</sup>, 1,0 mg/m<sup>2</sup>, jak i Dex do 10 mg, 20 mg/tydzień w pierwszych cyklach leczenia, które następnie można zwiększyć w zależności od tolerancji leczenia. W ostatnich latach daje się zauważyć tendencję do wykorzystywania u chorych na AL leczenia opartego właśnie na bortezomibie. Brak jednoznacznych danych określających lepszą tolerancję leczenia Bort, szczególnie

w odniesieniu do starszych chorych na AL, w porównaniu ze standardowym leczeniem MelDex. Warto wspomnieć o zastosowaniu nowych leków w terapii konsolidującej po autoHCT. Zastosowanie zarówno Bort, jak i Tal w terapii konsolidującej po autoHCT zwiększa odsetek CR do 50%, z medianą OS zbliżającą się do 8 lat [16, 17]. Wyniki badań klinicznych oceniających skuteczność leczenia w oparciu o nowe leki (IMiD, IP) zestawiono w tabeli XXIX.

### Przeszczepianie narządów

Przeszczepienie uszkodzonego narządu w następstwie AL może być rozważane u chorych, u których uzyskano co najmniej hematologiczną VGPR przy nieodwracalnym uszkodzeniu narządowym. Innym wskazaniem jest sytuacja, w której zabieg ten może pozwolić na zastosowanie agresywnej chemioterapii, której nie można byłoby przeprowadzić bez naprawy funkcji przeszczepionego narządu.

Przeszczepienie serca może być opcją terapeutyczną wydłużającą przeżycie, ale możliwą do zastosowania jedynie u młodych chorych, u których stwierdzana jest izolowana niewydolność serca. Roczne i 5-letnie OS chorych na AL, u których przeszczepiono serce z powodu jego niewydolności, ale nie stosowano chemioterapii, wyniosło odpowiednio 50% i 20%, a u chorych, u których zastosowano poprzedzającą chemioterapię, wyniosło odpowiednio 71% i 36%.

Niewystarczająca liczba organów do przeszczepienia, ryzyko nawrotu AL i wysoka śmiertelność w okresie okołoprzeszczepowym powoduje, że ta metoda lecznicza ma ograniczone zastosowanie.

Przeszczepienie nerki u chorych na AL jest leczeniem wydłużającym OS i poprawiającym jego jakość. Pięcioletnie OS chorych, u których zastosowano przeszczepienie nerki po uzyskaniu HR po chemioterapii lub po chemioterapii wysokodawkowanej wspomaganą autoHCT, stwierdzono u 67%. Pięcio- i 10-letnie przeżycie przeszczepionej nerki jest określane odpowiednio na 54% i 26%, a nawrót AL w przeszczepionej nerce potwierdzony biopsją protokolarną nerki rozpoznawany jest u ok. 5% chorych. Wyniki leczenia z zastosowaniem przeszczepu wątroby w zaawansowanej AL są złe, a roczny i 5-letni OS wynosi odpowiednio 33% i 22%.

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

### Zespół POEMS

W 1956 r., Crow po raz pierwszy opisał zespół objawów, który pierwotnie został nazwany zespołem Crow-Fucase, a od 1980 r. jest określany akronimem opartym na skojarzeniu występujących objawów, tj. polineuropatii (P), powiększenia narządów wewnętrznych – organomegalia (O), zaburzeń endokrynych (E), białka monoklonalnego (M) i zmian skórnych (S). Zespół POEMS jest rzadkim zespołem należą-cym do dyskrazji plazmacytów.

### Patogeneza zespołu POEMS

Patogeneza tej choroby jest złożona i nie do końca poznana. Punktem wyjściowym jest mutacja komórki plazmatycznej wytwarzającej łańcuchy lekkie (najczęściej  $\lambda$ ), powodująca jej klonalny rozrost. Uważa się, że zasadnicze znaczenie w rozwoju obrazu klinicznego zespołu POEMS mają duże stężenia cytokin proangiogennych i prozapalnych, przede wszystkim IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 i stężenie czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (Vascular Endothelial Growth Factor; VEGF) [18].

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

### Epidemiologia zespołu POEMS

Zespół POEMS występuje bardzo rzadko. Zachorowalność w Japonii określana jest na 3 przypadki na 1 mln osób/rok, przy czym szacuje się, że w krajach Europy Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej jest ona mniejsza. Szczyt zachorowań na zespół POEMS przypada na 5. i 6. dekadę życia. Zespół POEMS jest chorobą przewlekłą, a niektórzy chorzy przeżywają dłużej niż 10 lat [19].

### Kryteria rozpoznania zespołu POEMS

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

### Objawy kliniczne i laboratoryjne zespołu POEMS

Charakterystyczne objawy zespołu POEMS muszą występować w związku czasowym. Dominującym objawem klinicznym u chorych na zespół POEMS jest polineuropatia obwodowa, która stwierdzana jest u 100% chorych. Najważniejszym objawem, który pozwala zróżnicować POEMS od innych dyskrazji plazmacytów, są pojedyncze lub liczne zmiany osteosklerotyczne. W przypadku niewystępowania zmian kostnych wątpliwe jest, żeby zespół POEMS był rozpoznaniem ostatecznym. U chorych na zespół POEMS mogą występować zmiany skórne, do których należą przede wszystkim nadmierne owłosienie i nadmierna pigmentacja skóry. U połowy chorych stwierdzane jest powiększenie wątroby, rzadziej powiększenie śledziony czy węzłów chłonnych. U około 84% chorych stwierdza się zaburzenia wydzielania gruczołów dokrewnych. Najczęściej stwierdzany jest hipogonadyzm, niedoczynność gruczołu tarczowego, zaburzenia metabolizmu glukozy i niewydolność nadnerczy. U części chorych może wystąpić zakrzepica żylna i tętnicza. U mężczyzn może dojść do powiększenia sutków, a także do zaniku jąder. Często stwierdzanymi zaburzeniami u chorych na zespół POEMS są nieprawidłowości w badaniu morfologii krwi obwodowej, w tym najczęściej stwierdzana jest nadpłytkowość i nadkrwistość. Zarówno stężenie białka

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

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

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

Leczenie	Odpowiedź na leczenie
Radioterapia	Istotna poprawa kliniczna u 50–70% chorych
Kortykosteroidy	Istotna poprawa kliniczna u 50% chorych
Cyklofosfamid, deksametazon	Istotna poprawa kliniczna u $\geq 50\%$ chorych
MelDex	Odpowiedź hematologiczna: 81% Poprawa kliniczna zaburzeń neurologicznych: 100%
Auto-SCT	Istotna poprawa kliniczna u 100% chorych którzy przeżyli okres okołoprzeszczepowy
Talidomid, deksametazon	Nie jest zalecane z powodu nasilenia polineuropatii
Lenalidomid, deksametazon	Wymagają dalszych badań klinicznych
Bortezomib	
Bewacyzumab	

Auto-SCT (auto-stem cells transplantation) przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych uzyskanych z krwi obwodowej

monoklonalnego w surowicy, jak i stężenie białka Bence-Jonesa w moczu są niższe w porównaniu z chorymi 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 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 i VEGF w surowicy. Najczęściej stwierdzane objawy kliniczne i nieprawidłowe wyniki badań biochemicznych zestawiono w tabeli XXX.

#### Czynniki ryzyka

Do chwili obecnej nie zostały określone biochemiczne ani cytogenetyczne czynniki prognostyczne mające wpływ na

OS. Mediana OS określana jest na ok. 14 lat, ale różni się w podgrupach chorych. Pacjenci, którzy są kandydatami do radioterapii, mają dłuższy OS w porównaniu z chorymi leczonymi innymi metodami. Niskie stężenie VEGF może być czynnikiem prognostycznym określającym lepszą odpowiedź na leczenie, w tym wpływ na zmniejszenie zmian skórnych i objawów neuropatii. Nadpłytkowość i duży naciek w szpiku kostnym związany jest ze zwiększonym ryzykiem incydentów naczyniowo-mózgowych.

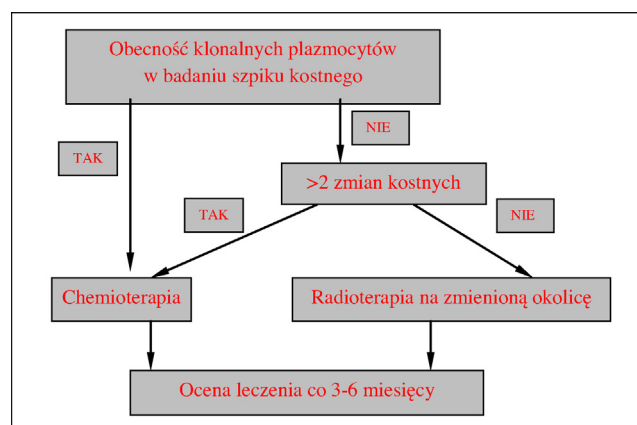
#### Sposoby leczenia chorych na zespół POEMS

Ze względu na rzadkie występowanie zespołu POEMS nie ma wyników randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność określonego sposobu leczenia. Sposób leczenia uzależniony jest od wielkości nacieku plazmocytów w szpiku kostnym.

W przypadku chorych, u których stwierdza się izolowane pojedyncze zmiany kostne bez obecności nacieku klonalnych plazmocytów w szpiku kostnym, zalecane jest stosowanie radioterapii (tak jak w szpiczaku plazmocytowym odosobnionym). Po zastosowaniu tego sposobu leczenia 4-letni OS osiągnęło 97% chorych.

W przypadkach gdy obserwowane są liczne zmiany kostne prowadzące do uszkodzenia struktur kostnych, radioterapia może być także rozważana jako jedna z opcji leczenia pierwszej linii. Po zakończeniu radioterapii na podstawie oceny stężenia białka monoklonalnego w surowicy i stężenia VEGF można podjąć decyzję o dalszym leczeniu systemowym. Jak dotąd nie wykonano randomizowanych badań klinicznych w grupie chorych na zespół POEMS. Obecne zalecenia dotyczące leczenia tej jednostki chorobowej oparte są na badaniach obserwacyjnych i retrospektywnych.

W terapii zespołu POEMS są stosowane te same leki, których skuteczność oceniono w części rozpoznawanych chorobach należących do dyskrazji plazmocytów, jak SzP i AL. Najczęściej stosowane są kortykosteroidy i leki alkilujące stosowane pojedynczo lub w skojarzeniu, a także chemioterapia wysokodawkowana wspomaganą autoHCT. Na rycinie 6 przedstawiono algorytm leczenia chorych na zespół



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

POEMS. Natomiast w tabeli XXXI podsumowano najczęściej stosowane metody i skuteczność leczenia chorych na zespół POEMS [18–20].

#### PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Buxbaum J, Gallo G. Nonamyloidotic monoclonal immunoglobulin deposition disease. Light-chain, heavy-chain, and light- and heavy-chain deposition diseases. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999;13: 1235–1248.
- [2] Cohen AD, Comenzo RL. Systemic light-chain amyloidosis: advances in diagnosis, prognosis, and therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;287–294.
- [3] Merlini G, Wechalekar AD, Palladini G. Systemic light chain amyloidosis: an update for treating physicians. *Blood* 2013;121:5124–5130.
- [4] Kumar S, Dispenziera A, Katzmann JA, et al. Serum immunoglobulin free light chain measurement in AL amyloidosis: prognostic value and correlations with clinical features. *Blood* 2010;116:5126–5129.
- [5] Cibeira MT, Sancharawala V, Seldin DC, et al. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: long-term results in a series of 421 patients. *Blood* 2011;118:4346–4352.
- [6] Gertz MA, Lacy MQ, Dispenziera A, et al. Refinement in patient selection to reduce treatment-related mortality from autologous stem cell transplantation in amyloidosis. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:557–561.
- [7] Palladini G, Merlini G. Transplantation vs. conventional-dose therapy for amyloidosis. *Curr Opin Oncol* 2011;23: 214–220.
- [8] Sancharawala V, Wright DG, Seldin DC, et al. High-dose intravenous melphalan and autologous stem cell transplantation as initial therapy or following two cycles of oral chemotherapy for the treatment of AL amyloidosis: results of a prospective randomized trial. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:381–388.
- [9] Palladini G, Perfetti V, Perlini S, et al. The combination of thalidomide and intermediate-dose dexamethasone is an effective but toxic treatment for patients with primary amyloidosis (AL). *Blood* 2005;105:2949–2951.
- [10] Palladini G, Russo P, Lavatelli F, et al. Treatment of patients with advanced cardiac AL amyloidosis with oral melphalan, dexamethasone, and thalidomide. *Ann Hematol* 2009;88:347–350.
- [11] Wechalekar AD, Goodman HJ, Lachmann HJ, et al. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood* 2007;109:457–464.
- [12] Gibbs SDJ, Gillmore JD, Sattianayagam PT, et al. CTD versus Mel-Dex as upfront treatment in AL amyloidosis: a matched case-control study. *Amyloid* 2010;17.
- [13] Dispenziera A, Buadi F, Laumann K, et al. Activity of pomalidomide in patients with immunoglobulin lightchain amyloidosis. *Blood* 2012;119:5397–5404.
- [14] Venner CP, Lane T, Foard D, 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.
- [15] Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, et al. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. *Blood* 2012;119:4391–4394.
- [16] Cohen AD, Zhou P, Chou J, et al. Risk-adapted autologous stem cell transplantation with adjuvant dexamethasone +/- thalidomide for systemic light-chain amyloidosis: results of a phase II trial. *Br J Haematol* 2007;139:224–233.
- [17] Landau H, Hassoun H, Rosezweig MA, et al. Bortezomib and dexamethasone consolidation following risk-adapted melphalan and stem cell transplantation for patients with newly diagnosed light-chain amyloidosis. *Leukemia* 2013;27:823–828.
- [18] Dispenziera A. How I treat POEMS syndrome. *Blood* 2012;119:5650–5738.
- [19] Dispenziera A. POEMS syndrome. *Blood Reviews* 2007;21:285–299.
- [20] Charliński G, Ziarkiewicz M, Boguradzki P, et al. High-Dose Melphalan and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Primary Amyloidosis: Single-Center Results. *Transplant Proc* 2014;46:2877–2881.

## XIX MAKROGLOBULINEMIA WALDENSTRÖMA

### Definicja

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

Chłoniak limfoplazmocytozowy jest nowotworem złożonym z małych limfocytów B, plazmocytoidalnych limfocytów i komórek plazmatycznych. Zwykle zajmuje on BM, a czasami węzły chłonne oraz śledzionę i jednocześnie nie spełnia kryteriów rozpoznania innego nowotworu z małych limfocytów B, mogącego również charakteryzować się plazmocytozowym zróżnicowaniem komórkowym [1].

### Epidemiologia

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

### Etiopatogeneza

Nowotwór ten wywodzi się z klonalnej komórki B, która przeszła proces somatycznych hipermutacji w ośrodkach rozmnażania grudek chłonnych i prawdopodobnie miała kontakt z antygenem, ale której rozwój został zatrzymany przed ostatecznym różnicowaniem w kierunku komórki plazmatycznej. Analiza mutacji somatycznych w genach kodujących regiony zmienne łańcucha ciężkiego i lekkiego Ig wskazuje, że WM wywodzi się z komórki B pamięci



immunologicznej, wykazującej ekspresję IgM+ i/lub IgM+ IgD+, która w procesie różnicowania nie jest zdolna do wejścia w tzw. etap zmiany klasy syntezowanych przeciwciał [4]. U około 40–50% chorych na WM wykazano obecność del 6q21–25. W regionie tym zidentyfikowano m.in. gen *BLIMP-1* (*B lymphocyte-induced maturation protein 1*; *PRDM1*) oraz *TNFAIP3* (*tumor necrosis factor  $\alpha$ -induced protein 3*; *A20*). Gen *PRDM1* koduje czynnik transkrypcyjny hamujący aktywność genów zaangażowanych w proliferację komórkową i różnicowanie limfocytów B w kierunku komórek plazmatycznych. Z kolei *TNFAIP3* jest genem supresorowym, którego inaktywacja prowadzi do konstytutywnej aktywacji jądrowego czynnika transkrypcyjnego  $\kappa$ B (*nuclear factor kappa B*; *NF $\kappa$ B*) odgrywającego kluczową rolę w patogenezie WM [2, 4]. W ostatnich latach zidentyfikowano mutację pojedynczego nukleotydu w genie *MYD88* (*myeloid differentiation primary response*) zlokalizowanym na chromosomie 3p22.2. Mutacja *MYD88* L265P występuje u ponad 90% chorych na WM i może sprzyjać rozwojowi chłoniaka poprzez stymulację wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych, w które zaangażowana jest kinaza Brutona (*Bruton kinase inhibitor*; *BTK*) i konstytutywną aktywację *NF $\kappa$ B*. Mutacji *MYD88* L265P nie obserwowano u chorych na szpiczaka plazmacytowego (*plasma cell myeloma*; *PCM*), stwierdzano ją natomiast u ok. 7% chorych na chłoniaka strefy brzeżnej (*marginal zone lymphoma*; *MZL*) [5].

### Rozpoznanie

Do rozpoznania WM niezbędne jest stwierdzenie obecności białka monoklonalnego klasy IgM w elektroforezie surowicy krwi lub immunofiksacji, niezależnie od jego stężenia oraz nacieku LPL w BM. Naciek może mieć charakter rozlany, śródmiąższowy lub guzkowy, zwykle międzybaleczkowy. Charakterystyczny jest również zwiększony odsetek komórek tucznych zlokalizowanych zwykle wokół nacieków z limfocytów. Badanie szpiku kostnego musi być poparte badaniem immunofenotypowym metodą cytometrii przepływowej i/lub immunohistochemiczną. Charakterystyczny fenotyp komórek limfoidalnych przedstawia się następująco: sIgM+, CD19+, CD20+, CD22+, CD79+. Komórki limfoidalne w typowych przypadkach nie wykazują ekspresji CD10 i CD5, ale u ok. 40% chorych na WM limfocyty mogą mieć niewielką ekspresję antygenu CD5, jednak nie tak silną jak komórki przewlekłej białaczki limfocytowej (*chronic lymphocytic leukemia*; *CLL*) czy chłoniaka z komórek płaszczka (*mantle cell lymphoma*; *MCL*). Komórki plazmatyczne w nacieku chłoniakowym wykazują taką samą ekspresję łańcucha lekkiego Ig jak limfocyty, ale w przeciwieństwie do nich, mają na powierzchni antygeny CD138+ i CD38+. Komórki WM wykazują również ekspresję CD25+, CD27+, FMC7+, bcl2+, ale nie mają antygenów CD103-, CD23-, Bcl6-. Jednak u ok. 10–20% chorych stwierdza się antygen CD23+ i należy wówczas wykluczyć CLL [1, 6]. Pomocne przy rozpoznaniu WM, a szczególnie przy różnicowaniu z innymi chłoniakami, jest badanie cytogenetyczne wykonywane techniką fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (*fluorescence in situ hybridization*; *FISH*). U 40–50% chorych na WM stwierdza się bowiem del 6q21–25 (*BLIMP-1*), którą bardzo rzadko obserwuje się w innych nowotworach układu chłonnego [2].

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

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

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 powinny 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 [7]. Oznaczanie stężenia łańcuchów lekkich w surowicy, które jest szeroko rozpowszechnione u chorych na PCM, nie jest rekomendowane w rutynowej diagnostyce WM. Leleu i wsp. [8] wykazali wpływ stężenia łańcuchów lekkich w surowicy chorych na WM na czas wystąpienia progresji choroby i czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, ale ich prognostyczna rola wymaga dalszych badań.

### Objawy kliniczne

Objawy kliniczne WM można podzielić na te, które wynikają z nacieczenia szpiku kostnego przez komórki chłoniaka oraz objawy związane z obecnością białka monoklonalnego klasy IgM (Tab. XXXII). U chorych na WM bardzo często stwierdza się cytopenie we krwi obwodowej, w szczególności niedokrwistość. Około 15–20% chorych może mieć powiększoną śledzionę i/lub wątrobę oraz limfadenopatię. Obecność białka monoklonalnego IgM może prowadzić do objawów zespołu nadlepkości (*hyperviscosity syndrome*; *HVS*). Pacjenci ze stężeniem IgM > 50 g/l są w grupie wysokiego ryzyka rozwinienia się tego zespołu i powinni być dokładnie monitorowani, w szczególności pod względem występowania krwawień z jamy nosowo-gradłowej, zaburzeń widzenia, bólów i zawrotów głowy, ataksji, encefalopatii i zaburzeń świadomości. U takich chorych należy ponadto wykonać badanie dna oka (poszerzenie żył siatkówki, krwawienia, wysięki) oraz oznaczyć lepkość surowicy (*serum viscosity*; *SV*). Chociaż nie wykazano bezpośredniej i prostej korelacji pomiędzy SV a objawami klinicznymi, to zaobserwowano, że u chorych z SV poniżej 4 mPa · s (norma  $\leq$  1,5 mPa · s) zwykle nie występują objawy HVS [2, 6, 7].

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

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

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

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

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 nadlepkoci, w przebiegu którego dochodzi do wzrostu przepuszczalności ściany naczyń, co ułatwia powstawanie okołonaczyniowych nacieków z komórek limfoplazmocytowych [2, 5, 6].

#### Klasyfikacja makroglobulinemii Waldenströma i chorób związanych z obecnością monoklonalnego białka IgM

Biorąc pod uwagę obecność określonych objawów klinicznych lub też ich brak, chorych na WM można podzielić na objawowych, bezobjawowych (asymptomatycznych), pacjentów z tak zwanymi chorobami związanymi z obecnością białka IgM (*IgM-related disorders*) oraz na tych z IgM MGUS (Tab. XXXIII). Gammapatie IgM o nieustalonym znaczeniu rozpoznaje się u bezobjawowych chorych, u których stwierdza się białko IgM poniżej 3 g/dl i naciek LPL oceniony w trepanobiopsji szpiku poniżej 10%, prawidłowe stężenie hemoglobiny i liczbę płytek krwi. Bezobjawową WM definiuje się jako obecność co najmniej 10% nacieku LPL stwierdzanego w trepanobiopsji szpiku i/lub obecność białka monoklonalnego IgM w stężeniu co najmniej 3 g/dl, ale bez

współistnienia objawów klinicznych i cech uszkodzenia narządów charakterystycznych dla WM. Niektórzy chorzy mogą mieć objawy kliniczne wynikające z obecności nieprawidłowego białka IgM i jego biologicznych właściwości, a nie stwierdza się u nich innych objawów związanych z nacieczeniem narządów przez komórki chłoniakowe. U takich osób rozpoznaje się tak zwane choroby związane z obecnością monoklonalnego białka IgM, które najczęściej objawiają się jako obwodowe neuropatie, kriglobulinemia, choroba zimnych aglutynin (*cold haemagglutinin disease*; CHAD) lub pierwotna amyloidoza. Białko IgM występuje u tych chorych zwykle w niskim stężeniu i jest produkowane przez mały klon limfocytów B, niekiedy niewykrywalny w badaniu morfologicznym szpiku [6, 9–11].

#### Międzynarodowy Indeks Prognostyczny dla makroglobulinemii Waldenströma

Uznany wskaźnikiem prognostycznym dla WM jest Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (*International Prognostic Staging System for Waldenström's Macroglobulinemia*; IPSSWM), który obejmuje 5 niekorzystnych czynników ryzyka, takich jak wiek powyżej 65 lat, stężenie hemoglobiny mniejsze lub równe 11,5 g/dl, liczba płytek mniejsza lub równa 100 G/l, stężenie  $\beta_2$ -mikroglobuliny w surowicy powyżej 3 mg/l oraz stężenie białka monoklonalnego IgM powyżej 7 g/dl. W zależności od liczby ww. czynników wyodrębniono grupy chorych niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka oraz oszacowano prawdopodobieństwo 5-letniego całkowitego przeżycia (*overall survival*; OS) (Tab. XXXIV). Wskaźnika IPSSWM nie powinno się używać do podejmowania decyzji o rozpoczęciu leczenia systemowego [12].

#### Wskazania do rozpoczęcia leczenia

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

Chorzy z bezobjawową WM powinni być obserwowani co 3 miesiące przez 1. rok od rozpoznania celem ustalenia ewentualnego tempa progresji, a następnie, jeśli choroba

**Tabela XXXIV – Stratyfikacja chorych wg International Prognostic Staging System for Waldenström's Macroglobulinemia**  
**Table XXXIV – Risk stratification acc. to International Prognostic Staging System for Waldenström's Macroglobulinemia**

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

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

**Wskazania kliniczne:**

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

**Wskazania laboratoryjne:**

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

Hb – stężenie hemoglobiny

PLT – płytki krwi

jest stabilna, odstępy pomiędzy wizytami kontrolnymi mogą być dłuższe [10, 11].

**Leczenie pierwszej linii**

Wybór pierwszej linii leczenia zależy od tego, czy chory jest kandydatem do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (*autologous hematopoietic stem cell transplantation*; autoHCT), czy w obrazie klinicznym dominują objawy cytopenii, czy też objawy związane z obecnością białka IgM. U chorych, u których planowane jest w przyszłości autoHCT, nie zaleca się stosowania analogów zasad purynowych czy chlorambucylu *à la long* ze względu na potencjalne trudności w kolekcjonowaniu komórek macierzystych. Z kolei u chorych niebędących kandydatami do autoHCT wybór

terapii zależy nie tylko od obecności cytopenii czy wielkości stężenia IgM, ale także od występowania chorób towarzyszących [9–11]. Rekomendacje dla poszczególnych grup chorych przedstawiono w tabeli XXXVI.

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

**Tabela XXXVI – Rekomendacje dotyczące leczenia pierwszej linii u objawowych chorych na makroglobulinemię Waldenströma na podstawie 7 International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia**

**Table XXXVI – Recommendations for first-line treatment in symptomatic Waldenström macroglobulinemia acc. to 7 International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia**

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

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

z innymi schematami immunochemioterapii. Leczenie podtrzymujące rytuksymabem nie jest obecnie rekomendowane ani po zakończeniu leczenia pierwszej linii, ani kolejnej.

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

### Leczenie kolejnej linii

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

Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych jest opcją terapeutyczną u chorych z chemiowrażliwym nawrotem. Uważa się, że chorzy, którzy otrzymali więcej niż 3 linie leczenia, lub pacjenci z chemiopoorną WM przed procedurą transplantacji nie odnoszą korzyści z autoHCT. Obecnie brakuje perspektywnych badań, które dokładnie definiowałyby grupę chorych mogących odnieść największe korzyści z zastosowania wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej autoHCT oraz miejsce takiej terapii w leczeniu chorych na WM, ale większość autorów rekomenduje wykonanie autoHCT w pierwszym nawrocie choroby [9, 10, 15]. Należy jednak podkreślić, że według rekomendacji IWWM-7 autoHCT można także rozważać jako konsolidację leczenia pierwszej linii u młodych chorych z wysokim ryzykiem według IPSSWM i podwyższoną aktywnością LDH [11].

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

### 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.

### PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] W: Swerdlow S, Campo E, Harris N, et al., reds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2008.
- [2] Ghobrial IM. Are you sure this is Waldenström macroglobulinemia? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:586-594.
- [3] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96.
- [4] Stone MJ, Pascual V. Pathophysiology of Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica* 2010;95:359-364.
- [5] Treon SP, Xu L, Yang G, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2012;367:826-833.
- [6] Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003;30:110-115.
- [7] Dimopoulos MA, Kyle RA, Anagnostopoulos A, Treon SP. Diagnosis and management of Waldenström's macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2005;23:1564-1577.
- [8] Leleu X, Xie W, Bagshaw M, et al. The role of serum immunoglobulin free light chain in response and progression in Waldenström macroglobulinemia. *Clin Cancer Res* 2011;17:3013-3018.
- [9] Dimopoulos MA, Gertz MA, Kastritis E, et al. Update on treatment recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2009;27:120-126.
- [10] Treon SP, Merlini G, Morra E, Patterson CJ, Stone MJ. Report from the Sixth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11:68-73.
- [11] Dimopoulos MA, Kastritis E, Owen RG, et al. Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. *Blood* 2014;28(124):1404-1411.



- 
- [12] Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2009;113:4163-4170.
- [13] Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al., Study group indolent Lymphomas (StiL). Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;381:1203-1210.
- [14] Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsolis MC, et al. Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2007;25:3344-3349.
- [15] Treon SP. How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009;114:2375-2385.