

Szpiczak plazmocytowy — zasady postępowania w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii

Plasma cell myeloma — management recommendation of the Institute of Hematology and Transfusion Medicine

Krzysztof Jamroziak, Jarosław Czyż, Krzysztof Warzocha

Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

Streszczenie

Diagnostyka i terapia szpiczaka plazmocytoowego (PCM) ulega w ostatnich latach szybkiemu rozwojowi. Znaczna poprawa rokowania w PCM jest efektem zarówno rejestracji nowych leków i opracowywania nowych metod diagnostycznych, jak i optymalizacji dotychczasowych strategii terapeutycznych na podstawie wyników trwających wielośrodkowych badań klinicznych. Postęp w terapii PCM wiąże się jednak z gwałtownym wzrostem kosztów leczenia. Z tego względu w systemach publicznej opieki zdrowotnej wielu krajów, w tym również Polski, niezbędne stało się wprowadzenie regulacji określających zasady dostępu do najnowszych leków stosowanych w PCM. Zasady postępowania w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii (IHT) są propozycją jednolitej, praktycznej strategii diagnostyczno-terapeutycznej stanowiącej kompromis między najnowszą wiedzą a aktualnymi możliwościami finansowania terapii PCM w Polsce. Najistotniejszymi powodami obecnej aktualizacji zasad postępowania w IHT są wprowadzenie przez Narodowy Fundusz Zdrowia nowego programu lekowego dotyczącego terapii PCM lenalidomidem oraz modyfikacja obowiązującego programu lekowego określającego zasady terapii PCM bortezomibem. Modyfikacje te w istotny sposób zmieniają dostęp do tych leków w Polsce.

Słowa kluczowe: szpiczak plazmocytowy, diagnostyka, leczenie, zalecenia

Hematologia 2013; 4, 4: 339–357

Abstract

During recent years there have been significant developments in the field of diagnostics and therapy of plasma cell myeloma (PCM). Important progress regarding PCM prognosis has been a consequence of approval of new drugs, implementation of new diagnostic methods as well as optimisation of existing strategies based on results of ongoing multicentre clinical trials. However, the improvement in PCM prognosis is associated with rapidly growing costs of treatment. As a response public health service authorities in many countries including Poland have been forced to develop regulations determining access to novel drugs against PCM. The PCM management recommendations of the Institute of Hematology and Transfusion Medicine (IHT) constitute a homogenous and practical diagnostic and therapeutic strategy that was developed as a compromise between newest knowledge and current administrative restrictions determining use of novel drugs in Poland. The main reason of current actualisation of the recommendations of IHT are creation of a new therapeutic programme of the National Health Found regulating treatment with bortezomib and lenalidomide in patients with PCM. These modifications have significantly changed the access to these drugs in Poland.

Key words: plasma cell myeloma, diagnosis, therapy, recommendations

Hematologia 2013; 4, 4: 339–357

Adres do korespondencji: Krzysztof Jamroziak, Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02–775 Warszawa, tel.: 22 34 96 291, faks: 22 34 96 213, e-mail: krzysztof.jamroziak@wp.pl

Wprowadzenie

Diagnostyka i leczenie szpiczaka plazmocyto-
wego (PCM, *plasma cell myeloma*) ulega w ostatnich
latach bardzo szybkim zmianom. Wynikają one
zarówno z rejestracji nowych leków oraz opracowy-
wania nowych metod diagnostycznych, jaki i opty-
malizacji dotychczasowych strategii postępowania
na podstawie nowych wyników trwających przez
wiele lat wielośrodkowych badań klinicznych.
Z jednej strony, postęp w leczeniu PCM przyczy-
nił się do imponującej poprawy rokowania, w tym
około 2-krotnego wydłużenia czasu życia chorych.
Z drugiej jednak strony niezaprzeczalny sukces
nowych terapii wiąże się z gwałtownym wzrostem
kosztów leczenia PCM, które mogą prowadzić do
ograniczeń w dostępie do nowych leków. Z tych po-
wodów w systemach publicznej opieki zdrowotnej
wielu krajów zaistniała konieczność wprowadzenia
regulacji służących racjonalnemu zarządzaniu
środkami przeznaczanymi na terapię i diagnostykę
PCM. W Polsce dostęp do nowych terapii PCM
jest obecnie regulowany przez programy lekowe
Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Zasady postępowania w Instytucie Hematolo-
gii i Transfuzjologii (IHT) podano jako propozycję
jednolitej i realistycznej strategii praktycznego
postępowania terapeutycznego w PCM dostoso-
waną do polskich warunków. Podstawowym ce-
lem tych zaleceń jest wypracowanie kompromisu
między najnowszą wiedzą o PCM a aktualnymi
możliwościami finansowania nowych leków i pro-
cedur diagnostycznych w warunkach publicznej
opieki zdrowotnej. Jednym z najważniejszych
aspektów rekomendacji IHT jest uwzględnienie
ekonomicznej strony diagnostyki i terapii PCM,
a w szczególności zwrócenie uwagi na optymalny
sposób wykorzystania programów lekowych NFZ.

Obecna aktualizacja jest przede wszystkim
związana z implementacją przez NFZ nowego
programu lekowego regulującego dostęp do tera-
pii PCM lenalidomidem oraz istotnymi zmianami
w obowiązującym dotychczas programie lekowym
regulującym leczenie bortezomibem. Wymienio-
ne modyfikacje są niezwykle ważne dla praktyki
klinicznej w Polsce, ponieważ w istotny sposób
zmieniają dostępność tych najbardziej aktywnych
i jednocześnie najdroższych leków na PCM. Po-
nadto dokonano aktualizacji części rekomendacji
na podstawie przeglądu najważniejszych, ostatnio
opublikowanych, zaleceń międzynarodowych,
w tym szczególnie wytycznych *National Compre-
hensive Cancer Network* (NCCN) w wersji 2.2014,
wytycznych *European Society of Medical Onco-*

logy (ESMO) z 2013 roku oraz aktualizowanych
w 2013 roku zaleceń *British Committee for Stan-
dards in Haematology* [1–3].

By zachować przejrzystość tekstu, autorzy
zrezygnowali ze szczegółowych opisów wyników
badań klinicznych, a także publikowania większości
schematów terapeutycznych stosowanych w PCM
z wyjątkiem najważniejszych. Dane te są jednak
dostępne w Internecie pod adresem <http://www.ihit.waw.pl/rekomendacje-ihit.html>. Pełną treść po-
niższych rekomendacji IHT również zamieszczono
na wspomnianej stronie.

Diagnostyka

Kryteria rozpoznania

Rozpoznanie objawowego PCM wymaga stwier-
dzenia nacieku klonalnych plazmocyto-
w (najczęściej, stanowiącego > 10% komórek
szpiku), obecności immunoglobulinowego białka
monoklonalnego (tzw. białka M) w surowicy i/lub
moczu pacjenta oraz występowania określonych,
zależnych od PCM, narządowych objawów klinicz-
nych. Kryteria rozpoznania objawowego PCM,
a także bezobjawowego (tłącego się) szpiczaka
(SMM, *smoldering multiple myeloma*) oraz mono-
klonalnej gammapatii o nieustalonym znaczeniu
(MGUS, *monoclonal gammopathy of undetermined
significance*) oparte na zmodyfikowanej klasyfikacji
International Myeloma Working Group (IMWG)
z 2003 roku przedstawiono w tabeli 1 [3, 4]. W tabeli 2
podano definicję zależnych od PCM objawów nar-
ządowych określanych akronimem CRAB (*calcium
increased, renal insufficiency, anemia, bone lesions*).
Należy podkreślić, że wymienione objawy narzą-
dowe, na przykład niedokrwistość, by je zaliczyć
do wyżej wspomnianej grupy, muszą wystąpić jako
konsekwencja PCM, a nie z innych przyczyn, co
jednak czasami bywa trudne do ustalenia. Oprócz
typowej postaci PCM z rozsianym zajęciem szpiku
kostnego występują również rzadsze, zlokalizowane
warianty — kostny i pozakostny odosobniony guz
plazmocytowy. Dodatkowo wyróżnia się niekorzyst-
nie rokującą postać białaczki plazmocyto-
wej, która charakteryzuje się obecnością krążących we krwi
obwodowej plazmocyto-
w w bezwzględnej liczbie
ponad $2 \times 10^9/L$ lub/i stanowiących przynajmniej
20% komórek jądro-
wych krwi [3].

Ze względów praktycznych niezwykle ważne
jest różnicowanie między objawowym PCM, wyma-
gającym natychmiastowej terapii, a bezobjawowym
SMM oraz MGUS. Szpiczaka tłącego się rozpozna-
jemy w przypadku obecności białka monoklonal-
nego o stężeniu przekraczającym 30 g/l (IgG i IgA)

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne objawowego szpiczaka plazmocytozy, bezobjawowego (tłącego się) szpiczaka plazmocytozy oraz monoklonalnej gammopatii o nieustalonym znaczeniu (wg zmodyfikowanych kryteriów *International Myeloma Working Group* z 2003 r. [3, 4])

Table 1. Diagnostic criteria of symptomatic plasma cell myeloma, asymptomatic (smoldering) plasma cell myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance (acc. to modified *International Myeloma Working Group* 2003 [3, 4])

Objawowy szpiczak plazmocytowy

Immunoglobulinowe białko monoklonalne w surowicy lub moczu*

Naciek klonalnych plazmocytozy w szpiku lub biopsji tankowej**

≥ 1 z poniższych objawów narządowych zależnych od szpiczaka:

- hiperkalcemia
- niewydolność nerek
- niedokrwistość
- zmiany kostne
- zespół nadlepkkości
- amyloidozę

Bezobjawowy (tłący się) szpiczak plazmocytowy

Stężenie immunoglobulinowego białka monoklonalnego w surowicy ≥ 30 g/l lub/i naciek klonalnych plazmocytozy w szpiku ≥ 10%

Brak zmian narządowych, w tym kostnych, zależnych od szpiczaka

Monoklonalna gammopatia o nieustalonym znaczeniu

Stężenie immunoglobulinowego białka monoklonalnego w surowicy < 30 g/l oraz naciek klonalnych plazmocytozy w szpiku < 10%

Brak zmian narządowych, w tym kostnych, zależnych od szpiczaka

*U ok. 5% chorych nie można stwierdzić białka monoklonalnego i u tych osób w przypadku obecności pozostałych kryteriów rozpoznaje się szpiczaka niewydziałającego; **zwykle > 10%, ale ok. 5% chorych ma objawy szpiczaka plazmocytozy przy mniejszym odsetku plazmocytozy w szpiku

lub nacieku nowotworowych plazmocytozy stanowiącego więcej niż 10% komórek jądrowych szpiku oraz braku cech upośledzenia funkcji narządów [4]. Monoklonalna gammopatia o nieustalonym znaczeniu jest definiowana jako obecność białka M w surowicy w stężeniu mniejszym niż 30 g/l przy jednoczesnym braku nacieku klonalnych plazmocytozy, który stanowiłby 10% lub więcej komórek szpiku, oraz braku objawów klinicznych typowych dla PCM [4]. Zgodnie z obecnymi poglądami MGUS i SMM wymagają monitorowania w poradni hematologicznej, ale nie są wskazaniem do rozpoczęcia leczenia. Ryzyko progresji do objawowego PCM w pierwszych 5 latach obserwacji jest zbliżone do 10% rocznie w przypadku SMM i 1% rocznie w odniesieniu do MGUS [5].

Zalecane badania diagnostyczne

W celu rozpoznania PCM, a także różnicowanie między PCM, SMM i MGUS rekomenduje się przeprowadzenie opisanych poniżej badań.

Biopsja aspiracyjna szpiku oraz trepanobiopsja

W celu oceny stopnia nacieczenia szpiku zaleca się ocenę cytologiczną szpiku (biopsja aspiracyjna) oraz badanie histopatologiczne wycinka kostnego (trepanobiopsja) z immunohistochemiczną oceną odsetka komórek wykazujących ekspresję CD138 oraz ekspresji powierzchniowych łańcuchów lekkich kappa/lambda w celu potwierdzenia klonalności. Stopień nacieczenia szpiku może zostać również oceniony za pomocą immunofenotypowania materiału z biopsji aspiracyjnej — metoda ta umożliwia również potwierdzenie klonalności komórek nowotworowych. W przypadkach granicznych podstawą różnicowania między PCM a MGUS może być ocena immunofenotypu. Typowy fenotyp

Tabela 2. Uszkodzenie narządów związane ze szpiczakiem plazmocytozy (wg *International Myeloma Working Group* z 2003 roku [3, 4])

Table 2. Myeloma-related organ or tissue impairment (acc. to the *International Myeloma Working Group* 2003 [3, 4])

Parametr	Opis
Podwyższone stężenie wapnia w surowicy	> 11 mg/dl (2,75 mmol/l) lub 1 mg/dl (0,25 mmol/l) powyżej normy w przypadku hipoalbuminemii
Niewydolność nerek	Stężenie kreatyniny > 2,0 mg/dl (173 mmol/l)
Niedokrwistość	Stężenie hemoglobiny < 10 g/dl lub 2 g/dl poniżej wartości referencyjnej
Zmiany kostne	Zmiany osteolityczne lub zaawansowana osteoporoza ze złamaniami kompresyjnymi (w tej sytuacji pomocne może być badanie rezonansu magnetycznego)
Inne	Objawy nadlepkkości, cechy amyloidozę, nawracające ciężkie infekcje bakteryjne (> 2 w ciągu roku)

szpiczakowy to sIg-, CD20- CD19-, CD38+, CD45-, CD138+, CD56+/- [6]. Aktywna postać PCM tylko w wyjątkowych przypadkach nie ma fenotypu złośliwego. Elementami różnicującymi ten fenotyp względem prawidłowych plazmacytów jest zazwyczaj obniżona ekspresja CD19 oraz CD45, a także zwiększona ekspresja CD56 i CD138 [6–8]. Różnicowanie fenotypu złośliwego, łagodnego oraz pośredniego może więc mieć znaczenie kliniczne. Należy jednak pamiętać, że do rozpoczęcia leczenia kwalifikują się osoby tylko z aktywną formą choroby, a odsetek plazmacytów w szpiku jako odosobniony wynik badania nie wpływa na podjęcie decyzji o terapii.

Ocena stężeń białka monoklonalnego, immunoglobulin, wolnych łańcuchów lekkich

W celu wykrycia i następnie scharakteryzowania białka M stosuje się elektroforezę i immunofiksację surowicy i moczu [4]. Drugie z wymienionych badań jest szczególnie rekomendowane w przypadku utrzymującej się hipogammaglobulinemii nawet wtedy, gdy wyniki elektroforezy są prawidłowe. Przydatna jest również ilościowa ocena stężeń immunoglobulin klas G, A, D i M w surowicy. Zaleca się ilościową ocenę białka monoklonalnego w surowicy metodą densytometryczną, ponieważ jest to podstawa do późniejszego monitorowania wyników leczenia. Ilościowa ocena białka monoklonalnego wydzielanego z moczem powinna być przeprowadzona na podstawie analizy moczu z 24-godzinnej zbiórki. Próbkę moczu należy ocenić metodami elektroforezy oraz immunofiksacji. Celem drugiego z wymienionych badań jest ocena rodzaju białka w moczu, umożliwiającą wykrycie między innymi zespołu nerczykowego.

Nowym badaniem jest oznaczanie wolnych łańcuchów lekkich w surowicy (sFLC, *serum free light chains*) supercząłką techniką nefelometryczną [9]. Metoda ta jest niezwykle przydatna w potwierdzeniu lub wykluczeniu nowotworu z plazmacytów na podstawie określenia stosunku wolnych łańcuchów kappa do wolnych łańcuchów lambda. Innym wskazaniem do oceny sFLC jest oligosekrecyjna postać choroby (nieprawidłowy wynik oznaczenia łańcuchów lekkich w surowicy obserwuje się w 2/3 przypadków tzw. szpiczaka niewydzielającego) [10, 11]. Badanie to jest szczególnie cenne w przypadku choroby powikłanej uszkodzeniem nerek [12–16]. Jeżeli zmierzona wartość wynosi poniżej 200 mg/l, to prawdopodobieństwo, że uszkodzenie nerek wiąże się z rozpoznaniem PCM, jest małe. W takich wariantach, jak choroba łańcuchów lekkich oraz szpiczak niewydzielający lub skąpo wydzielający, oraz w amyloidozie pier-

wotnej ocena sFLC jest również bardzo przydatna w monitorowaniu choroby [10, 11].

Ekspert z IMWG rekomendują ocenę stężenia sFLC we wszystkich nowych przypadkach PCM. Wiąże się to z niebagatelnymi kosztami, wydaje się więc, że rekomendacje można zawęzić do określonych sytuacji klinicznych. Bez względu na wskazania pozostają choroba przebiegająca z niewydolnością nerek, szpiczak niewydzielający lub oligosekrecyjny, choroba łańcuchów lekkich oraz amyloidozą pierwotną. Do wskazań względnych można zaliczyć tlącą się postać choroby, nowe rozpoznanie PCM oraz nawrót choroby po okresie całkowitej remisji (CR) lub częściowej remisji (PR, *partial remission*) [17].

Ocena obrazowa zmian kostnych i pozakostnych

Badania obrazowe powinny obejmować klasyczną oceną radiologiczną (RTG) z projekcją tylnoprzodnią (PA, *posterior-anterior*) oraz bocznią, regionów kręgosłupa szyjnego, piersiowego, lędźwiowego, kości udowych, ramiennych, czaszki oraz miednicy, a także zdjęcie przeglądowe klatki piersiowej (PA i boczne), a także miejsc, w odniesieniu do których chory zgłasza dolegliwości. Badania metodami tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) lub rezonansu magnetycznego (NMR, *nuclear magnetic resonance*) powinny być wykonane w sytuacji niejednoznacznych wyników klasycznych rentgenogramów [1–3].

Rezonans magnetyczny kręgosłupa jest badaniem z wyboru w przypadkach podejrzenia ucisku rdzenia kręgowego; powinien on być również wykonany w celu ostatecznego wykluczenia cech choroby kostnej, jeżeli ocena radiologiczna w tym zakresie była ujemna. Obie metody obrazowania (CT i NMR) należy stosować w przypadku rozpoznania pozaszpiczkowego guza plazmacytowego, by wykluczyć inne lokalizacje choroby. Ponadto izolowane podejrzone zmiany w RTG, szczególnie w mostku, żebrach i łopatkach, mogą wymagać dodatkowej wizualizacji za pomocą CT lub NMR. Badanie metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) charakteryzujące się wysoką czułością w ocenie nacieczenia kości i zmian pozakostnych i ma znaczenie rokownicze w PCM, jednak obecnie nie zaleca się go rutynowo. Poza tym wykonanie badania PET w PCM nie podlega aktualnie refundacji przez NFZ.

Ocena zaawansowania i parametry rokownicze

Po rozpoznaniu PCM należy ocenić wybrane parametry w celu określenia zaawansowania i rokowania. Celem takiego postępowania jest przede wszystkim identyfikacja chorych z grupy wysokiego

Tabela 3. Międzynarodowy System Progностyczny dla szpiczaka plazmocytoowego (źródło [18])**Table 3.** International Staging System for plasma cell myeloma (source [18])

Stadium	Parametr
1.	Stężenie β_2 -mikroglobuliny < 3,5 mg/l Stężenie albuminy > 3,5 g/dl
2.	Stężenie β_2 -mikroglobuliny < 3,5 mg/l Stężenie albuminy < 3,5 g/dl lub β_2 -mikroglobuliny 3,5–5,5 mg/l
3.	Stężenie β_2 -mikroglobuliny > 5,5 mg/l

ryzyka, co stanowi ważną informację dla pacjenta i lekarza prowadzącego w odniesieniu do przyszłych decyzji terapeutycznych. Ponadto stwierdzenie aberracji chromosomowych wysokiego ryzyka jest obecnie jednym z kryteriów poddania wybranych pacjentów terapii z zastosowaniem bortezomibu w I rzucie leczenia w ramach programu lekowego NFZ.

Ocena stężeń β_2 -mikroglobuliny i albuminy w surowicy

Kliniczne zaawansowanie PCM, a na tej podstawie rokowanie, ocenia się obecnie według Międzynarodowego Systemu Progностycznego (ISS, *International Staging System*) [18], opartego na surowiczych stężeniach β_2 -mikroglobuliny oraz albuminy (tab. 3). System ten zastąpił poprzednio stosowaną klasyfikację Durie-Salmona, choć w niektórych ośrodkach oba systemy są wykorzystywane równolegle [19].

Ocena niekorzystnych aberracji chromosomowych

Zalecanym rodzajem badania cytogenetycznego w PCM jest metoda fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization*) [20, 21]. Przewaga FISH nad klasycznym badaniem cytogenetycznym w PCM wynika z trudności w uzyskaniu komórek szpiczakowych w stadium metafazy, co jest spowodowane ich niewielką aktywnością proliferacyjną, a także zwykle stosunkowo niskim odsetkiem nowotworowych plazmacytów w aspiracie szpiku. Ponadto niektóre istotne rokowniczo aberracje, na przykład translokacja t(4;14), nie są wykrywane klasycznymi metodami prążkowymi [21].

Celem badania cytogenetycznego powinna być przede wszystkim identyfikacja chorych o niekorzystnym rokowaniu [22–24]. Minimalny panel analizowanych aberracji powinien więc obejmować

głównie te związane w wysokim ryzykiem w PCM, czyli: 1) translokację t(4;14) powodującą fuzję genową IgH/FGFR3 *switch region translocation*, występującą w 15–20% PCM, 2) translokację t(14;16) powodującą fuzję genową IgH/c-MAF i występującą w około 3% PCM oraz 3) delecję 17p13 powodującą utratę genu *TP53*, występującą u 11–33% PCM, ze wzrastającą częstością w kolejnych nawrotach.

Dodatkową niekorzystną aberracją, której oznaczenie jest obecnie opcjonalne, jest amplifikacja 1q. Identyfikacja tej aberracji może być celowa, ponieważ charakteryzuje się ona wysoką częstością występowania w chwili rozpoznania PCM (30–40% pacjentów), a jej niekorzystny wpływ rokowniczy dobrze udokumentowano [24].

Wykrycie każdej z wymienionych wyżej anomalii kwalifikuje pacjenta do grupy wysokiego ryzyka [22–24]. Ponieważ, z jednej strony, ich niekorzystny wpływ na rokowanie sumuje się, to można przeprowadzić jednoczasową ocenę wszystkich wymienionych aberracji [24]. Z drugiej strony, w celu ograniczenia kosztów i uniknięcia pracochłonnych badań u wszystkich chorych, proponuje się przeprowadzenie oceny zaburzeń chromosomowych w następujących etapach:

- ocena delecji 17p (genu *TP53*) i translokacji t(4;14) — wykrycie jednej lub obu tych anomalii kończy diagnostykę;
- ocena translokacji t(14;16) — dodatni wynik kończy diagnostykę;
- fakultatywnie ocena +1q (obecnie wykrycie tej aberracji nie uprawnia do leczenia bortezomibem w ramach programu lekowego NFZ).

Stwierdzenie wymienionych niekorzystnych rokowniczo aberracji stanowi istotną informację o przewidywanym przebiegu klinicznym PCM dla pacjenta i lekarza prowadzącego. Chorzy z tymi anomaliami genetycznymi zazwyczaj słabo odpowiadają na leczenie standardowe, natomiast obserwuje się poprawę rokowania w przypadku zastosowania bortezomibu od początku terapii, szczególnie u pacjentów z t(4;14). Co istotne praktycznie, wykrycie t(4;14), t(14;16) lub del(17p) jest podstawą do włączenia bortezomibu w I rzucie leczenia u chorych niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) w ramach programu lekowego NFZ. Ponadto w wybranych przypadkach młodszych chorych w II lub III stadium ISS, u których stwierdzono niekorzystne aberracje chromosomowe, a szczególnie del(17p), można rozważyć kwalifikację do allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek ma-

Tabela 4. Kryteria odpowiedzi na leczenie objawowego szpiczaka plazmocytoowego (wg *International Myeloma Working Group* [25])**Table 4.** Treatment response criteria of symptomatic plasma cell myeloma (acc. to International Myeloma Working Group [25])

Kryterium	Opis
Całkowita remisja (CR)	Ujemna immunofiksacja w surowicy i moczu (2×) < 5% plazmocytołów w szpiku Całkowite zniknięcie guzów plazmocytoowych w tkankach miękkich
Rygorystyczna remisja całkowita (sCR, <i>stringent complete remission</i>)	Jak w CR oraz oba poniższe warunki: • prawidłowy współczynnik FLC • nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana immunofluorescencyjnie lub immunohistochemicznie (klonalność: proporcja komórek kappa [+]/lambda[+] > 4:1 albo < 1:2, ocena min. 100 plazmocytołów)
Bardzo dobra remisja częściowa (VGPR, <i>very good partial remission</i>)	Białko M wykrywalne w surowicy i moczu immunofiksacją, ale niewidoczne w elektroforezie lub > 90% redukcji białka M w surowicy Białko M w moczu < 100 mg/24 h
Remisja częściowa (PR, <i>partial remission</i>)	50% redukcji białka M w surowicy > 90% redukcji białka M w 24-godz. zbiorce moczu, lub < 200 mg/24 h Jeżeli przy rozpoznaniu były obecne guzy plazmocytoowe w tkankach miękkich, to dodatkowo do ww. kryteriów wymaga się > 50-proc. redukcji ich rozmiaru
Stabilizacja choroby (SD, <i>stable disease</i>)	Niespełnione kryteria CR, VGPR, PR lub progresji choroby (PD)
Progresja choroby (PD, <i>progressive disease</i>)	Wymagane spełnienie ≥ 1 z poniższych warunków (w stosunku do najlepszej odpowiedzi): • 25% wzrostu białka M w surowicy, pod warunkiem, że absolutny wzrost wynosi ≥ 0,5 g/dl • jeżeli wartość białka M nie zmalała < 5 g/dl, to PD definiuje wzrost o > 1 g/dl • > 25% wzrostu białka M w moczu dobowym, pod warunkiem że absolutny wzrost wynosi > 200 mg/24 h • w przypadku braku mierzalnego białka M w surowicy i moczu > 25% wzrostu różnicy stężeń między klonalnym łańcuchem w FLC a łańcuchem nieklonalnym (wartość absolutna wzrostu o ≥ 10 mg/dl) • > 25% wzrostu odsetka plazmocytołów w szpiku (absolutny % wzrostu > 10) • nowe zmiany kostne lub plazmocytoowe w tkankach miękkich albo udokumentowane powiększenie rozmiaru zmian kostnych lub nacieków tkanek miękkich • hiperkalcemia (skorygowany Ca ²⁺ w surowicy > 11,5 mg/dl lub 2,65 mmol/l) jednoznacznie związana z proliferacją

FLC (*free light chains*) — wolne łańcuchy lekkie

cierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*), najlepiej w warunkach badania klinicznego.

Terapia

Zasady leczenia I rzutu w PCM

U chorych na objawowego PCM leczeniem z wyboru jest chemioterapia, która powinna zostać rozpoczęta niezwłocznie po postawieniu diagnozy. Podstawę chemioterapii stanowią trójlekowe lub rzadziej dwulekowe schematy kojarzące: 1) lek immunomodulujący (talidomid lub lenalidomid) lub inhibitor proteasomu (bortezomib), 2) glikokortykosteroid (prednizon lub deksametazon) oraz 3) klasyczny cytostatyk (najczęściej cyklofosfamid,

melfalan i doksorubicyna). Dodatkowo, w młodszej grupie wiekowej, po leczeniu indukującym standardowo stosuje się terapię dużymi dawkami melfalanu (HDMel, *high-dose melphalan*) wspomaganego auto-HSCT. Pacjenci z odosobnionym guzem plazmocytoowym kostnym są leczeni radioterapią, natomiast u chorych z odosobnionym guzem plazmocytoowym pozakostnym stosuje się radioterapię lub chirurgiczną resekcję zależnie od wielkości i umiejscowienia guza. Ocena odpowiedzi na leczenie w PCM powinna zostać przeprowadzona zgodnie z aktualnymi kryteriami zaproponowanymi przez IMWG (tab. 4) [25].

Przed rozpoczęciem chemioterapii należy przeprowadzić ocenę stanu biologicznego i klinicznego pacjenta pod kątem kwalifikacji do procedury

Tabela 5. Schemat chemioterapii indukującej CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon) zalecany u kandydatów do leczenia dużymi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (źródło [26])**Table 5.** Induction chemotherapy according to CTD (cyclophosphamide, thalidomide, dexamethasone) protocol in candidates for the high-dose melphalan and autologous hematopoietic stem cell transplantation (source [26])

Schemat CTD	Dawka	Droga podania	Dzień podania	Uwagi
Cyklofosfamid	500 mg/m ² lub 625 mg/m ²	<i>i.v.</i> <i>p.o.</i>	1.	} Cykle powtarzane co 3 tygodnie
Talidomid	100 mg	<i>p.o.</i>	<i>a'la longue</i>	
Deksametazon	20 mg	<i>p.o.</i>	1.–4., 8.–11.	

i.v. (intravenous) — dożylnie; *p.o.* (per os) — doustnie

HDMel/auto-HSCT. Do kandydatów do auto-HSCT zalicza się chorych w wieku poniżej 65 lat (w przypadku dobrego stanu biologicznego można rozważyć niektórych chorych w wieku 65–70 lat) i bez poważnych schorzeń towarzyszących, które mogłyby wpłynąć na bezpieczeństwo tej procedury lub spowodować wczesny zgon chorego z innych przyczyn (np. zaawansowany drugi nowotwór). Pozostałych chorych zalicza się do grupy pacjentów niekwalifikujących się do auto-HSCT i prowadzi opisane niżej leczenie o mniejszej intensywności. U wybranych pacjentów z obu grup można następnie rozważyć leczenie podtrzymujące.

Należy podkreślić, że mimo postępu w terapii PCM pozostaje nowotworem nieuleczalnym ze stosunkowo krótkim czasem przeżycia, szczególnie w grupie pacjentów wysokiego ryzyka. Dlatego na każdym etapie terapii trzeba rozważyć włączenie pacjenta do kontrolowanego badania klinicznego służącego ocenie skuteczności nowych leków.

Chemioterapia indukująca remisję u kandydatów do auto-HSCT

Zalecanym schematem indukującym dla kandydatów do auto-HSCT jest oparty na talidomidzie schemat CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon) (tab. 5) [26]. W leczeniu indukującym planuje się podanie 3–6 cykli CTD. Optymalnym celem leczenia jest uzyskanie co najmniej bardzo dobrej częściowej odpowiedzi (VGPR, *very good partial response*). Uzyskanie PR wiąże się prawdopodobnie z gorszym rokowaniem, jednak nie powinno stanowić powodu do zmiany terapii indukującej lub przedłużania leczenia ponad 6 cykli i również umożliwia przejście do fazy auto-HSCT. Należy podkreślić, że schematy zawierające bortezomib cechuje większa aktywność w leczeniu indukującym przed auto-HSCT, jednak terapia bortezomibem w I rzucie leczenia w tej kategorii chorych nie podlega obecnie refundacji w ramach programu lekowego NFZ [27, 28].

Leczenie zawierające talidomid, w tym schemat CTD, wiąże się z istotnym ryzykiem powikłań [26, 29–33]. Najczęściej obserwowane powikłania to: zakrzepica żylna, neuropatia obwodowa, zaparcia, senność, zmiany skórne o charakterze pokrzywki, zespół Steven-Johnsona, arytmie, niedoczynność tarczycy oraz najważniejsze — uszkodzenia płodu u kobiet w ciąży. Z tego powodu u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać test ciążowy, a w czasie terapii chore powinny stosować skuteczne metody postępowania, aby zapobiec zajściu w ciążę. Należy również pamiętać o skutecznym zapobieganiu ojcostwu u leczonych talidomidem mężczyzn. Ponadto wszyscy chorzy leczeni talidomidem powinni być poddani profilaktyce przeciwzakrzepowej [29]. Postępowanie w neuropatii obwodowej indukowanej lekami opisano poniżej, a zasady zmniejszania dawki talidomidu w przypadku jej wystąpienia opisano w tabeli 6. Nie należy podawać tego leku chorym z arytmia w wywiadzie. Stężenie hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid stimulating hormon*) powinno być sprawdzone przed rozpoczęciem leczenia, a następnie systematycznie co 6 miesięcy w czasie jego prowadzenia.

W przypadku progresji w trakcie leczenia indukującego należy zmienić schemat indukujący. Jeżeli podano przynajmniej 2 cykle CTD, to zalecana jest zmiana na schemat z bortezomibem w ramach programu lekowego NFZ (tab. 7). Ponadto, jeżeli nie uzyskano PR po 4 cyklach leczenia, to zaleca się również terapię opartą na bortezomibie w programie lekowym NFZ (tab. 7). Schematy zawierające bortezomib omówiono w części dotyczącej leczenia nawrotów PCM.

Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

Leczenie indukujące remisję u kandydatów do auto-HSCT powinno się zakończyć mobilizacją komórek progenitorowych, a następnie HDMel/auto-HSCT. Wykonanie auto-HSCT w ramach kontynu-

Tabela 6. Postępowanie w neuropatii wywołanej talidomidem i bortezomibem (źródło [3])

Table 6. The management of bortezomib- and thalidomide- induced peripheral neuropathy (source [3])

Stopień neuropatii	Bortezomib	Talidomid
Stopień 1. (parestezje, osłabienie lub utrata odruchów, bez bólu lub utraty funkcji)	Kontynuacja leczenia	Kontynuacja leczenia
Stopień 1. + ból neuropatyczny lub stopień 2. (częściowa utrata funkcji z możliwością wykonywania codziennych czynności życiowych)	Zmniejszenie dawki do 1 mg/m ²	Zmniejszenie dawki do 50% lub wstrzymanie leczenia talidomidem do uzyskania poprawy, potem 50% poprzedniej dawki
Stopień 2. z dolegliwościami bólowymi lub stopień 3. (niemożliwość wykonywania codziennych czynności życiowych)	Wstrzymanie leczenia do uzyskania poprawy (stopień 1.), potem 0,7 mg/m ² podawane tylko raz w tygodniu	Wstrzymanie leczenia do uzyskania poprawy, potem dawka do 50% wyjściowej
Całkowita utrata czucia z niemożliwością wykonywania codziennych czynności życiowych	Przerwanie leczenia	Przerwanie leczenia

Tabela 7. Wskazania do leczenia bortezomibem w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia u chorych na szpiczaka plazmocytozowego w okresie oporności i/lub nawrotu choroby

Table 7. Indications for the treatment with bortezomibe in patients with relapsed/refractory plasma cell myeloma according to the National Health Found therapeutic programme

Pacjenci, zarówno kwalifikujący się, jak i niekwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej w połączeniu z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych, należący do jednej z poniższych grup:

- chorzy z cechami progresji po ≥ 2 cyklach leczenia I lub II linii bez zastosowania bortezomibu
- chorzy, u których nie stwierdzono co najmniej częściowej odpowiedzi po 4 cyklach leczenia I lub II linii bez zastosowania bortezomibu
- chorzy z nawrotem choroby po skutecznym leczeniu I lub II linii
- chorzy z nawrotem szpiczaka po chemioterapii wysokodawkowanej i autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych bez remisji częściowej kwalifikowanych do allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Nieuzasadnione jest włączenie do leczenia bortezomibem pacjentów, u których zastosowano ten lek we wcześniejszych liniach leczenia i nie uzyskano odpowiedzi w postaci co najmniej remisji częściowej
- chorzy z nawrotem szpiczaka po uzyskaniu co najmniej bardzo dobrej remisji częściowej po leczeniu za pomocą chemioterapii wysokodawkowanej i przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych, którzy uzyskali co najmniej remisję częściową po zastosowaniu bortezomibu w ramach wcześniejszego leczenia

acji terapii I rzutu jest zalecanym postępowaniem rutynowym w tej grupie pacjentów [34]. Standardowa dawka melfalanu w leczeniu kondycjonującym przed auto-HSCT to 200 mg/m², jednak powinna ona być zmniejszona u pacjentów z niewydolnością nerek [35]. W przypadku gdy leczeniem indukującym I rzutu nie udało się uzyskać PR, procedurę auto-HSCT można wykonać po zakończeniu leczenia II rzutu, najlepiej opartego na bortezomibie w programie lekowym NFZ. W warunkach rutynowych podwójny (tandemowy) auto-HSCT należy rozważyć głównie u chorych, u których nie osiągnięto CR po pierwszym zabiegu auto-HSCT [36].

Jeżeli chory nie wyraża zgody na auto-HSCT w I rzucie terapii lub istnieją inne przeciwwskazania, to należy mimo wszystko dążyć do mobilizacji i zabezpieczenia komórek macierzystych na przy-

szłość. Wykonanie auto-HSCT w fazie nawrotu przynosi podobną korzyść kliniczną, a kolejne linie leczenia ograniczają możliwość mobilizacji komórek krwiotwórczych [37].

Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

Procedura allo-HSCT w PCM pozostaje leczeniem eksperymentalnym w związku z bardzo wysokim ryzykiem umieralności okołoprzeszczepowej i stosunkowo wysokim odsetkiem nawrotów po przeszczepieniu. Nie ma obecnie standardowych wskazań do tego zabiegu w PCM, a decyzja powinna być w każdym przypadku podejmowana indywidualnie [38–47].

Rozważenie allo-HSCT w I rzucie leczenia powinno być ograniczone do bardzo wyselekcjonowa-

nej grupy pacjentów [41]. Zabieg allo-HSCT może być bardziej uzasadniony u opornych/z nawrotami młodszych pacjentów z zaawansowanym PCM wysokiego ryzyka (szczególnie w II/III stadium ISS i z niekorzystnymi aberracjami cytogenetycznymi), u których stosowano nowe leki, a zwłaszcza bortezomib. Kluczowe jest zachowanie chemowrażliwości szpiczaka, w tym wstępne zmniejszenie masy nowotworu przed allo-HSCT za pomocą auto-HSCT [42–47]. Jednak w każdym przypadku należy ocenić i szczegółowo przedyskutować z pacjentem potencjalne korzyści, ryzyko powikłań, a także inne możliwe opcje terapeutyczne.

Leczenie konsolidujące po auto-HSCT

Leczenie konsolidujące po HDMel/auto-HSCT to dodatkowa, względnie krótkotrwała, terapia o relatywnie dużej intensywności, służąca dalszemu pogłębieniu uzyskanej odpowiedzi. Dostępne dane wskazują na możliwość przedłużenia czasu wolnego od progresji, ale nie wykazano dotychczas wpływu leczenia konsolidującego na czas przeżycia. Z tych względów rutynowe leczenie konsolidujące nie jest obecnie zalecane w terapii PCM w Polsce.

Wyjątkiem jest sytuacja, w której pacjent szybko osiągnął głęboką odpowiedź kliniczną (co najmniej VGPR) podczas leczenia II rzutu przed auto-HSCT z zastosowaniem bortezomibu w ramach programu lekowego NFZ. W takim przypadku należy rozważyć podanie pozostałych cykli z bortezomibem po auto-HSCT. Terapię konsolidującą należy rozpocząć po 3 miesiącach od zakończenia procedury auto-HSCT pod warunkiem, że nastąpiła pełna regeneracja hematopoezy. Oprócz potencjalnego pogłębienia odpowiedzi klinicznej postępowanie takie może prawdopodobnie obniżyć ryzyko neuropatii.

Leczenie podtrzymujące po auto-HSCT

Celem leczenia podtrzymującego jest kontrola choroby resztkowej i jako takie powinno być leczeniem długotrwałym o małej intensywności. Obecnie w terapii PCM bada się leczenie podtrzymujące talidomidem, bortezomibem i lenalidomidem [48–50]. W Polsce w tym wskazaniu refundowane jest wyłącznie stosowanie talidomidu. Z jednej strony w wielu badaniach randomizowanych wykazano poprawę przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) na leczeniu podtrzymującym z talidomidem po auto-HSCT, a w części z nich również wydłużenie przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) [49]. Z drugiej strony obserwuje się dużą częstość polineuropatii, co wpływa na obniżenie jakości życia chorych poddanych podtrzymywaniu

talidomidem. Dodatkowo w niektórych badaniach wykazano, że talidomid w podtrzymywaniu może pogarszać rokowanie u chorych z aberracjami cytogenetycznymi wysokiego ryzyka, szczególnie del(17p).

Z tych względów podtrzymywanie talidomidem należy rozważyć tylko u pacjentów z grupy standardowego ryzyka cytogenetycznego, którzy wykazali dobrą tolerancję talidomidu w leczeniu indukującym remisję. Optymalny czas leczenia nie jest ustalony, ale wydaje się, że powinien być ograniczony do 6 lub 12 miesięcy. Podczas terapii podtrzymującej należy regularnie monitorować stan neurologiczny i odstawić lek w przypadku progresji polineuropatii. W przypadku braku innych czynników ryzyka profilaktyka przeciwzakrzepowa w trakcie monoterapii talidomidem nie jest obowiązkowa, warto jednak rozważyć zastosowanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego. Obowiązuje natomiast konieczność antykoncepcji u wszystkich chorych w wieku rozrodczym.

Leczenie indukujące u chorych niekwalifikujących się do auto-HSCT

Chorzy niebędący kandydatami do leczenia za pomocą auto-HSCT powinni otrzymywać w I rzucie oparty na bortezomibie schemat MPV (melfalan, prednizon, bortezomib) w ramach programu lekowego NFZ lub schemat lekowy MPT (melfalan, prednizon, talidomid) [51, 52] (tab. 8). Zgodnie z wynikami opublikowanych badań leczenie w tej grupie wiekowej zgodnie ze schematem MPV wiąże się z potencjalnie najdłuższym czasem przeżycia [51]. Leczenie I rzutu bortezomibem jest refundowane przez NFZ tylko u pacjentów spełniających określone kryteria włączenia do programu lekowego, które przedstawiono w tabeli 9. Wśród wymienionych wskazań do stosowania bortezomibu na szczególną uwagę zasługują chorzy z niewydolnością nerek oraz pacjenci z aberracjami chromosomowymi wysokiego ryzyka, w tym del(17p), t(14;14) i t(14;16).

Najczęstsze powikłania związane ze stosowaniem bortezomibu to neuropatia obwodowa, infekcje wirusem *Herpes zoster* oraz objawy żołądkowo-jelitowe (biegunki, zaparcia, bóle brzucha oraz wzdęcia) [51, 53, 54]. Postępowanie w polineuropatii po bortezomibie opisano szczegółowo w części dotyczącej powikłań leczenia PCM (tab. 6). Należy pamiętać o zmniejszeniu dawki leku zgodnie z warunkami programu lekowego, a w przypadku progresji polineuropatii — o odstawieniu leku (tab. 6). Ze względu na bardzo wysokie ryzyko infekcji wirusem *Herpes* rekomenduje się stosowanie

Tabela 8. Schematy indukujące zalecane u chorych na szpiczaka plazmocytoowego niekwalifikujących się do leczenia dużymi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (źródło [51])**Table 8.** Induction chemotherapy protocols recommended in patients with plasma cell myeloma not eligible for the high-dose melphalan and autologous hematopoietic stem cell transplantation (source [51])

	Dawka	Droga podania	Dzień podania	Uwagi
Schemat MPT				
Melfalan	4 mg/m ²	<i>p.o.</i>	1–7	} Cykle powtarzane co 4 tygodnie (6–12)
Prednizon	40 mg/m ²	<i>p.o.</i>	1–7	
Talidomid	100 mg/d.	<i>p.o.</i>	<i>a'la longue</i>	
Schemat MPV				
Melfalan	9 mg/m ²	<i>p.o.</i>	1–4	} Cykle powtarzane co 6 tygodni
Prednizon	60 mg/m ²	<i>p.o.</i>	1–4	
Bortezomib	1,3 mg/m ²	<i>i.v.</i> (bolus)	1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. — przez pierwsze 4 cykle, a przez następne 5 cykli w dniach: 1., 8., 15., 22.	

p.o. (*per os*) — doustnie; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie

Tabela 9. Wskazania do pierwszoliniowego leczenia bortezomibem w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia u chorych na szpiczaka plazmocytoowego (źródło [51])**Table 9.** Indications for the first line treatment with bortezomibe in patients with plasma cell myeloma according to the National Health Found therapeutic programme (source [51])

Pacjenci z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytoowym niekwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej w połączeniu z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych, spełniający ≥ 1 z poniższych kryteriów:

- 1) niewydolność nerek definiowana jako klirens kreatyniny < 60 ml/min
- 2) obecność ≥ 1 z następujących zaburzeń cytogenetycznych: translokacja t(4;14), translokacja t(14;16) lub delecja 17p
- 3) wiek ≥ 75 . rż.

profilaktyki acyklowirem w dawce 400 mg 2 razy/dobę, doustnie. Trzeba pamiętać, że biegunka wywołana bortezomibem nie odpowiada na leczenie loperamidem, a ciężka postać wymaga leczenia w warunkach szpitalnych. Hipotensji ortostatycznej można zapobiec, podając 500 ml płynów przed infuzją bortezomibu. Leczenie nadciśnienia tętniczego powinno być modyfikowane w trakcie terapii bortezomibem. Powikłania hematologiczne oraz biochemiczne muszą być monitorowane i leczone z uwzględnieniem zasad programu terapeutycznego określonego przez NFZ [55, 56].

U pacjentów niespełniających kryteriów programu lekowego leczeniem z wyboru jest schemat MPT [52]. Warunki leczenia i ryzyko powikłań związanych ze stosowaniem talidomidu omówiono w podrozdziale dotyczącym terapii indukującej u kandydatów do auto-HSCT. W tej grupie pacjentów szczególnie należy pamiętać o stosowaniu profilaktyki zakrzepowej.

Leczenie indukujące remisję należy kontynuować przez przynajmniej 12–18 miesięcy lub ewentualnie przez 2 kolejne cykle po osiągnięciu maksymalnej odpowiedzi. U chorych zakwalifikowanych do leczenia bortezomibem stosuje się maksymalnie 9 cykli MPV, jeżeli wcześniej nie wystąpią powikłania uniemożliwiające kontynuację terapii. Ponadto, niezależnie od zastosowanego schematu leczenia, u chorych w starszym wieku lub z niewydolnościami narządowymi należy rozważyć zmniejszenie dawek leków zgodnie z tabelą 10 [57].

Leczenie podtrzymujące u chorych niekwalifikujących się do auto-HSCT

U chorych niekwalifikujących się do auto-HSCT leczenie podtrzymujące talidomidem ma mniejsze uzasadnienie niż u chorych młodszych, ponieważ nie wykazano jego wpływu na poprawę czasu przeżycia. Jednak, ze względu na wydłużenie czasu do progresji choroby można takie leczenie

Tabela 10. Sugerowane zmniejszenie dawek u chorych w podeszłym wieku na szpiczaka plazmocytoowego (źródło [57])**Table 10.** Suggested age-adjusted dose reduction in older patients with plasma cell myeloma (source [57])

Czynniki ryzyka			
Wiek > 75 lat			
Pacjent wymagający ciągłej opieki, niezdolny do wykonywania codziennych czynności			
Choroby towarzyszące:			
<ul style="list-style-type: none"> • niewydolność serca • niewydolność nerek • niewydolność wątroby • niewydolność oddechowa 			
Lek	Czynniki ryzyka nieobecne — poziom 0	Przynajmniej jeden powyższy czynnik ryzyka (bez zmniejszenia dawki) — poziom dawki -1	Przynajmniej jeden powyższy czynnik ryzyka + niehematologiczne objawy niepożądane w 3.–4. stopniu — poziom dawki -2
Deksametazon	40 mg/d., dni: 1., 8., 15., 22./4 tygodnie	20 mg/d., dni: 1., 8., 15., 22./4 tygodnie	10 mg/d., dni: 1., 8., 15., 22./4 tygodnie
Melfalan	0,25 mg/kg mc. lub 9 mg/m ² , dni 1.–4./4–6 tygodni	0,18 mg/kg mc. lub 9 mg/m ² , dni 1.–4./4–6 tygodni	0,13 mg/kg mc. lub 9 mg/m ² , dni 1.–4./4–6 tygodni
Talidomid	100 mg/d.	50 mg/d.	50 mg co 2. dzień
Lenalidomid	25 mg/d., dni 1.–21. co 4 tygodnie	15 mg/d., dni 1.–21. co 4 tygodnie	10 mg/d., dni 1.–21. co 4 tygodnie
Bortezomib	1,3 mg/m ² , 2 razy w tyg., dni: 1., 4., 8., 11. co 3 tygodnie	1,3 mg/m ² , raz w tygodniu, dni: 1., 8., 15., 22. co 5 tygodni	1,0 mg/m ² , raz w tygodniu, dni: 1., 8., 15., 22. co 5 tygodni
Prednizon	60 mg/m ² , dni 1.–4. albo 50 mg co 2. dzień	30 mg/m ² , dni 1.–4. albo 25 mg co 2. dzień	15 mg/m ² , dni 1.–4. albo 12,5 mg co 2. dzień
Cyklofosfamid	100 mg/d., dni 1.–21. co 4 tygodnie albo 300 mg/m ² /d., dni: 1., 8., 15. co 4 tygodnie	50 mg/d., dni 1.–21. co 4 tygodnie albo 150 mg/m ² /d., dni: 1., 8., 15. co 4 tygodnie	50 mg/d. co 2. dzień, dni 1.–21. co 4 tygodnie albo 75 mg/m ² /d., dni: 1., 8., 15. co 4 tygodnie

rozważyć u części chorych, którzy wykazali bardzo dobrą tolerancję talidomidu. Zasady leczenia podtrzymującego są analogiczne do omówionych poprzednio w odniesieniu do kandydatów do auto-HSCT.

Szczególne sytuacje kliniczne

Chemioterapia u chorych na PCM z niewydolnością nerek

Do czasu podjęcia ostatecznej decyzji terapeutycznej podstawą leczenia cytoredukcyjnego powinien być deksametazon (40 mg/d.). Jeżeli niewydolność nerek wystąpi u chorego z nowym rozpoznaniem PCM i niekwalifikującego się do auto-HSCT, to najlepszą opcją terapeutyczną jest leczenie według schematu MPV zgodnie z zasadami programu lekowego NFZ (tab. 8 i 9). Konieczne jest jednak zmniejszenie dawki melfalanu do 50% należnej dawki przy klirensie kreatyniny 40–50 ml/min oraz odstawienie leku w przypadku bardziej nasilonej niewydolności nerek [58]. W przypadku nawrotu PCM z niewydolnością nerek

należy również rozważyć leczenie z zastosowaniem bortezomibu w ramach programu lekowego NFZ dla pacjentów nawrotową i/lub oporną postacią choroby (omówiono poniżej).

U pozostałych pacjentów stosuje się standardowe schematy z uwzględnieniem zmniejszenia dawek leków wydalanych przez nerki. Jeśli leczeniem docelowym jest CTD, to dawka cyklofosfamidu powinna być zredukowana o 25%, gdy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) wynosi mniej niż 30 ml/min oraz o 50%, gdy GFR wynosi mniej niż 10 ml/min. Melfalan powinien być podawany w dostosowanej dawce omówionej powyżej. Talidomid i dokсорubicyna nie wymagają zmniejszenia dawki [59–61]. U pacjentów leczonych lenalidomidem w ramach programu lekowego NFZ dawka tego leku powinna być ograniczana zależnie od stopnia niewydolności nerek zgodnie z tabelą 11 [60]. W kolejnych liniach leczenia można również zastosować schemat VAD, który nie wymaga redukcji dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek [61].

Tabela 11. Zalecane zmniejszenie dawek lenalidomidu u chorych z niewydolnością nerek (źródło [60])**Table 11.** Recommended reduction of lenalidomide dose in patients with renal failure (source [60])

Klirens kreatyniny [ml/min]	Dawka lenalidomidu
> 50	Pełna dawka (25 mg raz/d.)
30–50	10 mg raz/d.
< 30, bez dializoterapii	15 mg co 2. dzień
< 30, konieczna dializoterapia	15 mg 3 × w tygodniu, po dializie

Pacjenci w podeszłym wieku lub obciążeni chorobami towarzyszącymi

W tej grupie chorych ryzyko powikłań terapii, w tym szczególnie powikłań infekcyjnych, jest najwyższe [55, 56]. Z tego powodu u chorych w podeszłym wieku i/lub obciążonych istotnymi schorzeniami towarzyszącymi rekomenduje się zmniejszenie dawek chemioterapii. W przypadku leczenia według schematu CTD po 70. roku życia rekomendowane jest podawanie mniejszych dawek steroidów oraz cytostatyków co 28, a nie co 21 dni (aCTD, *attenuated* CTD). W pozostałych przypadkach zmniejszenie intensywności dawek cytostatyków powinna się opierać na danych przedstawionych w tabeli 10.

Należy podkreślić, że u pacjentów leczonych w ramach programów lekowych NFZ z zastosowaniem bortezomibu i lenalidomidu należy przestrzegać dawkowania określonego w programie, w tym zasad zmniejszania dawek leków.

Leczenie nawrotów i oporności w PCM

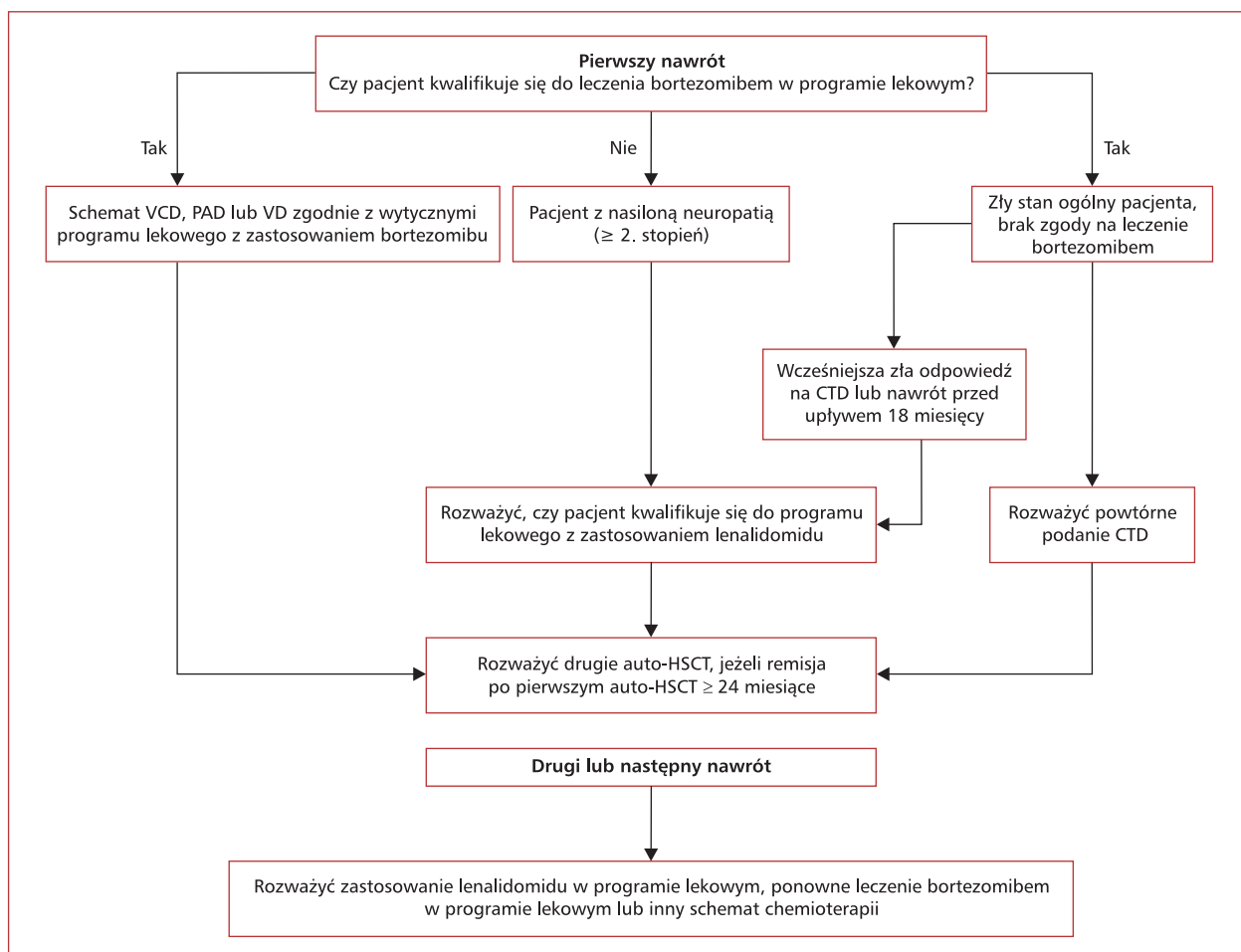
Zasady postępowania w nawrotach i oporności PCM wyjaśniono na rycinie 1. W chorobie nawrotowej w pierwszym rzędzie należy uwzględnić możliwość leczenia bortezomibem lub lenalidomidem w ramach programów lekowych NFZ. Jest to istotne, ponieważ wykazano, że zastosowanie tych leków w pierwszym lub drugim nawrocie przynosi znacznie większą korzyść kliniczną niż w późniejszych nawrotach [51, 62, 63]. Dodatkowo, również z ekonomicznego punktu widzenia, stosowanie kosztownych terapii powinno dotyczyć okresu PCM, w którym istnieje największa szansa uzyskania odpowiedzi na to leczenie.

W pierwszym nawrocie choroby, gdy leczenie pierwszorazowe było oparte na schemacie zawierającym talidomid, najbardziej celowe wydaje się zastosowanie schematu zawierającego bortezomib. Istotnym przeciwwskazaniem do bortezomibu jest zaawanso-

wana polineuropatia (stopnie 3. i 4.). W przypadku polineuropatii stopnia 2. decyzje należy podejmować indywidualnie po rozważeniu możliwych korzyści i zagrożeń związanych z leczeniem bortezomibem.

Kryteria włączenia programu lekowego z bortezomibem u chorych z opornością lub nawrotem choroby przedstawiono w tabeli 7. Istotny jest fakt, że schematy trójlekowe są bardziej aktywne niż standardowy schemat VD opisany w programie terapeutycznym. Konstrukcja programu lekowego nie wyklucza poszerzenia kombinacji bortezomib i deksametazon o trzeci lek, należy jednak przestrzegać dawkowania bortezomibu i deksametazonu regulowanego przez program. Najczęściej stosowane kombinację lekową z bortezomibem przedstawiono w tabeli 12. Schemat VTD wiąże się z dużym ryzykiem polineuropatii i w przypadku, gdy w pierwszym rzucie stosowano talidomid, jest mniej rekomendowany. Maksymalny czas leczenia w programie obejmuje 8 cykli. W przypadku kolejnego nawrotu chorego, u którego wcześniej stosowano bortezomib z dobrym efektem (odpowiedź co najmniej PR utrzymująca się przez ≥ 12 miesięcy) można rozważyć ponowne leczenie bortezomibem, jeżeli pacjent spełnia warunki programu lekowego NFZ (tab. 7).

W przypadku pierwszego nawrotu z zaawansowaną polineuropatią lub drugiego i kolejnego nawrotu, w tym szczególnie po zastosowaniu bortezomibu, zaleca się rozważenie kwalifikacji chorego do nowo wdrożonego programu lekowego NFZ z zastosowaniem lenalidomidu [62, 63]. Kryteria kwalifikacji do programu przedstawiono w tabeli 13. Korzystne jest wczesne włączenie lenalidomidu, to znaczy w pierwszym nawrocie PCM, jeżeli wystąpiła zaawansowana polineuropatia, lub w drugim nawrocie PCM, jeśli leczenie pierwszego nawrotu było oparte na bortezomibie. Za zaawansowaną polineuropatię przyjmuje się polineuropatię w 2. stopniu po leczeniu talidomidem oraz w 3. stopniu po leczeniu bortezomibem. Leczenie lenalidomidem powinno być prowadzone w skojarzeniu z małymi dawkami deksametazonu [62, 63]. Należy je stosować do progresji PCM. Wystąpienie cytopenii podczas terapii lenalidomidem wymaga zmniejszenia dawki zgodnie z warunkami programu lekowego. Neutropenia po lenalidomidzie dobrze odpowiada na podawanie granulocytarnych czynników wzrostu. Ponadto stosowanie lenalidomidu wymaga stosowania antykoncepcji u osób w wieku rozrodczym, a także profilaktyki zakrzepowej u wszystkich pacjentów, analogicznie jak w przypadku talidomidu. Powikłania hematologiczne oraz biochemiczne muszą być monitorowane z uwzględnieniem programu terapeutycznego określonego przez NFZ.



Rycina 1. Postępowanie w nawrocie szpiczaka plazmocytowego; auto-HSCT — autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; CTD — cyklofosfamid, talidomid, deksametazon; VD — bortezomib, deksametazon; PAD — bortezomib, doxorubicyna, deksametazon; VCD — bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon

Figure 1. Management of relapsed plasma cell myeloma; auto-HSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation; CTD — cyclophosphamide, thalidomide, dexamethasone; VD — bortezomib, dexamethasone; PAD — bortezomib, doxorubicine, dexamethasone; VCD — bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone;

Chorzy z nawrotem PCM, u których uzyskano długi czas odpowiedzi po auto-HSCT (> 24 miesiące), ponownie mogą zostać poddani auto-HSCT. Podobnie u pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni za pomocą HDMel, ale obecnie spełniają kryteria kwalifikacji do tej procedury, zaleca się przeprowadzenie auto-HSCT.

W kolejnych nawrotach można rozważyć leczenie bendamustyną oraz klasyczne schematy chemioterapii, w tym schemat VAD oraz schemat MP (melfalan z prednizonem).

Chemioterapia paliatywna

W sytuacji oporności na większość stosowanych leków lub/i złego stanu ogólnego chorego, który uniemożliwia intensywniejszą terapię,

wskazane jest rozważenie chemioterapii paliatywnej. Schemat wygodny w stosowaniu oraz obarczony niskim ryzykiem powikłań to doustne skojarzenie cyklofosfamidu (2×50 mg/d.) oraz prednizonu (30 mg/d.), podawane co 2. dzień. Można również stosować melfalan w monoterapii, deksametazon w monoterapii lub cotygodniowe cykle cyklofosfamidu.

Postępowanie w stanach nagłych Zespół nadlepkkości

Zespół nadlepkkości związany z wysokim stężeniem białka M w surowicy powinien być traktowany jako stan nagły, który wymaga natychmiastowego leczenia. W takich sytuacjach lepkość osocza zwykle przekracza 4–5 mPa, co przekłada się na miano

Tabela 12. Zalecane schematy reindukujące oparte na bortezomibie u chorych na szpiczaka plazmocytozowego (źródło [2])

Table 12. Recommended reinduction protocols based on bortezomibe in patients with plasma cell myeloma (source [2])

	Dawka	Droga podania	Dzień podania	Uwagi
Schemat VD				
Bortezomib (V)	1,3 mg/m ²	<i>i.v.</i> lub <i>s.c.</i> (bolus)	1., 4., 8., 11.	} Cykle powtarzane co 4 tygodnie
Deksametazon	40 mg/d.	<i>p.o.</i>	1.-4., 9.-12.	
	lub 40 mg/d.	<i>p.o.</i>	1., 8., 15., 22.	
Schemat VCD				
Bortezomib (V)	1,3 mg/m ²	<i>i.v.</i> lub <i>s.c.</i> (bolus)	1., 4., 8., 11.	} Cykle powtarzane co 4 tygodnie
Cyklofosfamid	500 mg/m ² /d. lub 625 mg/m ² /d. lub 500 mg/m ² /d.	<i>i.v.</i>	1.	
		<i>p.o.</i>	1.-4.	
		<i>i.v.</i>	1., 8., 15., 22.	
Deksametazon	40 mg/d. lub 40 mg/d.	<i>p.o.</i> <i>p.o.</i>	1.-4., 9.-12. 1., 8., 15., 22.	
Schemat PAD				
Bortezomib (V)	1,3 mg/m ² /d.	<i>i.v.</i> lub <i>s.c.</i>	1., 4., 8., 11.	} Cykle 3-tygodniowe
Doksorubicyna	4,5-9 mg/m ²	<i>i.v.</i>	1.-4.	
Deksametazon	20-40 mg/m ² /d.	<i>p.o.</i>	1.-4., 8.-11., 15.-18.	
Schemat VTD				
Bortezomib (V)	1,3 mg/m ² /d.	<i>i.v.</i> lub <i>s.c.</i>	1, 8, 15, 22	} Cykle powtarzane co 4 tygodnie
Talidomid	100-200 mg/d.	<i>p.o.</i>	<i>a'la longue</i>	
Deksametazon	40 mg/d.	<i>p.o.</i>	1., 8., 15., 22.	
	lub 20 mg/d.	<i>p.o.</i>	9.-12., 17.-20.	

i.v. (intravenous) — dożylnie; *s.c.* (subcutaneous) — przezskórnice; *p.o.* (per os) — doustnie

Tabela 13. Wskazania do leczenia lenalidomidem u chorych na szpiczaka plazmocytozowego w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (źródło [57])

Table 13. Indications for the treatment with lenalidomide in patients with plasma cell myeloma according to the National Health Found therapeutic programme (source [57])

Pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem, u których jest spełniony ≥ 1 z poniższych warunków:

- 1) uprzednio stosowano ≥ 2 poprzedzające protokoły leczenia
- 2) uprzednio stosowano ≥ 1 protokół leczenia i wystąpiła po nim polineuropatia w 2. stopniu, jeśli ten protokół obejmował talidomid, lub w 3. stopniu, jeśli ten protokół obejmował bortezomib
- 3) u chorego nie jest planowane przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, a w I rzucie leczenia stosowano bortezomib

IgM 30 g/l, IgA 40 g/l lub IgG 60 g/l. Typowe objawy zespołu nadlepkości to ból głowy, niewyraźne widzenie, duszność oraz niewydolność krążenia. Potwierdzeniem rozpoznania są zmiany na dnie oka, w tym rozszerzenie naczyń żylnych, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego oraz wylewy krwawe. Powikłanie to wymaga rozważenia pilnej plazmaferezy oraz leczenia systemowego [64]. Jeśli powyższe objawy

Tabela 14. Postępowanie w hiperkalcemii (źródło [3])

Table 14. The management of hypercalcemia (source [3])

Postać	Stężenie wapnia [mg/dl]	Leczenie
Łagodna	2,6-2,9	Podawanie płynów (doustnie lub dożylnie)
Umiarkowana/ciężka	$\geq 2,9$	Płyny dożylnie oraz ewentualnie diuretyki pętłowe, bisfosfoniany
Oporna		Leki jw., steroidy, kalcytonina

nie występują oraz nie ma zmian na dnie oka, to można odstąpić od plazmaferezy.

Hiperkalcemia

Hiperkalcemia wymaga działań zależnych od stopnia ciężkości tego powikłania (tab. 14). W ciężkiej hiperkalcemii rekomenduje się stosowanie kwasu zolendronowego [65]. Można go zastąpić pamidronianem. Dawki obu leków powinny być zmniejszone w przypadku niewydolności nerek (tab. 15).

Tabela 15. Zmniejszenie dawek bisfosfonianów w niewydolności nerek (źródło [3])

Table 15. Biphosphonates dosing recommended in renal insufficiency (source [3])

Klirens kreatyniny [ml/min]	Kludronat sodu	Pamidronian	Zolendronian
30–60	Bez modyfikacji	Bez modyfikacji	Bez modyfikacji
10–30	Połowa dawki	30 mg w ciągu 2–4 h	Przeciwwskazany
< 10	Przeciwwskazany	30 mg w ciągu 2–4 h	Przeciwwskazany

Kompresja rdzenia kręgowego

Kompresję rdzenia, jako pierwszy objaw PCM, stwierdza się aż u 5% pacjentów [66–69]. Może przebiegać z parestezjami, zaburzeniami ruchowymi, a w ciężkich przypadkach również z porażeniem zwieraczy. Diagnostyka wymaga pilnego obrazowania za pomocą NMR. Postępowanie polega na pilnym włączeniu deksametazonu (8 mg co 8 h przez 4 dni). W dalszym etapie leczenie zależy od przyczyny powikłania. W przypadku kompresji tkanką kostną postępowaniem z wyboru jest leczenie chirurgiczne. Jeżeli kompresję spowodował rozrost tkanek miękkich (guz plazmocytowy), to leczeniem z wyboru jest radioterapia (zwykle 30 Gy w 10 frakcjach) [67–69].

Złamania kostne w przebiegu PCM

Złamania kostne zlokalizowane w obrębie kości długich wymagają miejscowej radioterapii dawką 8 Gy w pojedynczej frakcji, a następnie stabilizacji. Miejscowe napromienianie może być także stosowane przeciwbólowo, we wczesnym okresie leczenia choroby kostnej i paliatywnie. Rozległe zmiany osteolityczne, szczególnie zlokalizowane w kręgosłupie, powinny być wskazaniem do konsultacji neurochirurgicznej lub ortopedycznej w celu oceny stabilności kośćca. Chorzy ze zmianami stabilnymi nie wymagają zaopatrzenia ortopedycznego. W przypadku zmian niestabilnych powinno być stosowane leczenie uwzględniające charakter i rozległość uszkodzeń, w tym wertebroplastyka, kyfoplastyka czy stabilizacja ortopedyczna.

Niewydolność nerek

Niewydolność nerek w chwili rozpoznania występuje u około 25% chorych; w miarę progresji choroby dotyczy aż 50% pacjentów [70]. Najczęstszą przyczyną jest odkładanie się łańcuchów lekkich (nerka szpiczakowa [*cast nephropathy*]) [71]. Do tego powikłania dochodzi zazwyczaj wtedy, gdy stężenie łańcuchów lekkich w surowicy przekracza 200 mg/dl. Tylko u 2% pacjentów z PCM powikłanym niewydolnością nerek nie stwierdza się podwyższonej wartości wolnych łańcuchów

lekkich w surowicy [71]. Czynnikiem sprzyjającymi są również odwodnienie, hiperkalcemia, stosowanie leków nefrotoksycznych oraz infekcje [72, 73]. W 50% przypadków wyjściowa niewydolność nerek jest odwracalna. Sugerowane postępowanie kliniczne to: nawodnienie (3 l płynów/d.), korekcja hiperkalcemii, wyrównanie stężenia kwasu moczowego, przerwanie stosowania leków nefrotoksycznych z uwzględnieniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz aminoglikozydów. Do czasu włączenia właściwego leczenia przeciwszpiczakowego wskazane jest podawanie deksametazonu w dawce 40 mg/dobę.

W celu oceny efektów leczenia należy monitorować stężenie łańcuchów lekkich w surowicy. Należy pamiętać również o redukcji dawki bisfosfonianów (tab. 15). Podstawą leczenia jest postępowanie cytoredukcyjne, oparte na lekach, które nie są eliminowane drogą nerkową. Nie ma dowodów na skuteczność plazmaferezy lub alkalizacji moczu [74].

Zapobieganie powikłaniom i ich leczenie

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Szpiczak plazmocytowy jest czynnikiem ryzyka wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (VTE, *venous thromboembolism*). Ryzyko to jest dodatkowo istotnie zwiększone w wyniku podawania leku immunomodulującego (talidomidu lub lenalidomidu) w skojarzeniu z glikokortykosteroidem lub klasycznymi chemioterapeutykami. Zagrożenie wystąpieniem epizodu VTE jest najwyższe podczas terapii I rzutu [55, 56].

Zależnie od czynników ryzyka zaleca się profilaktykę małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego (75–100 mg/d.) lub profilaktycznymi dawkami heparyn (tab. 16). U chorych bez dodatkowych czynników ryzyka można zastosować małe dawki kwasu acetylosalicylowego, jednak u zdecydowanej większości pacjentów zaleca się profilaktyczne stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej. Należy jednak pamiętać, że aktywna choroba sama w sobie jest czynnikiem ryzyka, alternatywnie można więc rozważyć podawanie heparyn u wszystkich pacjentów — przynajmniej do czasu uzyskania wstępnej

Tabela 16. Czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u chorych na szpiczaka plazmocytozy (źródła [55, 56])

Table 16. Risk factors for the occurrence of thromboembolic events in patients with plasma cell myeloma (sources [55, 56])

Czynniki ryzyka	Zalecane postępowanie
Wcześniejsze epizody zatorowe u pacjenta lub w jego rodzinie Unieruchomienie Rozpoznanie trombofilii, zespołu mieloproliferacyjnego lub talasemii Zabieg operacyjny przebyty w ciągu ostatnich 4–6 tygodni Objawy nadlepkoci Leczenie doksorubicyną lub polichemioterapią Towarzyszące choroby przewlekłe: niewydolność serca, cukrzyca, przewlekła choroba nerek, przewlekłe choroby zapalne Leczenie erytropoetyną, tamoksyfenem, hormonalna terapia zastępcza + nowe rozpoznanie szpiczaka	Tylko 1 czynnik ryzyka — kwas acetylosalicylowy w dawce 75–100 mg/d. ≥ 2 czynniki ryzyka — heparyna drobnocząsteczkowa w profilaktycznej dawce (enoksyparyna 40 mg, dalteparyna 5000 j.)

odpowiedzi (przynajmniej PR). Następnie, u chorych bez czynników ryzyka VTE, profilaktyczne dawki heparyny drobnocząsteczkowej można zastąpić małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego. Taka możliwość nie dotyczy chorych obciążonych czynnikami ryzyka wymienionymi w tabeli 16 [55, 56].

U chorych, którzy wcześniej przeżyli epizod zatorowy, należy stosować profilaktyczne dawki heparyn drobnocząsteczkowych bez względu na aktywność PCM. W przypadku wcześniejszego epizodu zakrzepowego, w okresie stosowania profilaktycznych dawek heparyny, w dalszym leczeniu należy stosować terapeutyczne dawki heparyn drobnocząsteczkowych. Sytuacje, w których ze względu na ryzyko krwawienia można odstąpić od profilaktyki przeciwzakrzepowej, to: świeże krwawienie lub podejrzenie krwawienia, hemofilia lub inna krwotoczna skaza osoczowa, małopłytkowość poniżej 30 G/l, przebyty w ostatnim czasie udar mózgu, nadciśnienie tętnicze z ciśnieniem skurczowym powyżej 200 mm Hg lub rozkurczowym ponad 120 mm Hg, choroba wątroby z przedłużonym czasem protrombinowym, niewydolność nerek z kliresem poniżej 30 ml/min.

W przypadku wystąpienia epizodu VTE podczas chemioterapii PCM leczenie przeciwspiczakowe należy kontynuować po włączeniu terapeutycznych dawek heparyny.

Neuropatia

Neuropatia w przebiegu PCM może mieć charakter wieloczynnikowy. Wiadomo, że sama obecność białka monoklonalnego może spowodować wystąpienie polineuropatii obwodowej u 3–13% pacjentów [75, 76]. Inne możliwe przyczyny to amyloidoza, ucisk przez guz plazmocytozy czy

zmiany osteolityczne (szczególnie w obrębie kręgosłupa). Powyższe problemy są zwykle związane z aktywnym PCM i poprawa w ich zakresie może nastąpić w trakcie leczenia przeciwnowotworowego. Należy również pamiętać, że u niektórych chorych może dojść do rozwoju polineuropatii z przyczyn niezwiązanych z PCM, w tym zależnych od cukrzycy, niedoboru witaminy B₁₂ czy zespołu cieśni nadgarstka. Z tego powodu u chorych z cechami polineuropatii przed rozpoczęciem leczenia talidomidem czy bortezomibem zalecana jest konsultacja neurologiczna. Stosowanie tych leków jest związane z bardzo częstym występowaniem polineuropatii w PCM. Objawy polineuropatii wywołanej powyższymi lekami to: początkowo obwodowe parestezje i zaburzenia czucia, poprzez zaburzenia czucia wibracji i położenia, do ataksji i zaburzenia chodu włącznie. Wynik badania przewodnictwa nerwowego często nie koreluje z obrazem klinicznym — przy ocenie zaawansowania neuropatii należy się opierać głównie na wyniku badania neurologicznego. Postępowanie w polineuropatii indukowanej lekami przeciwspiczakowymi opisano poniżej (*patrz także* tab. 6). Bardzo istotny jest fakt, że polineuropatia wywołana przez talidomid ma najczęściej charakter nieodwracalny, natomiast polineuropatia wywołana przez bortezomib zwykle jest odwracalna. Z tego względu należy bardziej zdecydowanie zmniejszać i następnie przerywać leczenie talidomidem w przypadku progresji polineuropatii.

W celu obniżenia ryzyka polineuropatii wywołanej bortezomibem korzystne może być podawanie leku podskórnym [77]. Kolejną metodą ograniczenia występowania polineuropatii podczas terapii bortezomibem jest podawanie leku raz w tygodniu [78]. Jednak tego rodzaju postępowanie uwzględniono

w programie terapeutycznym NFZ tylko jako zalecany stopień zmniejszenia dawki u chorego, u którego już zaobserwowano polineuropatię.

W polineuropatii przebiegającej z dolegliwościami bólowymi skuteczne może być podawanie opioidów, gabapentyny, amitryptyliny lub okskarbazepiny.

Choroba kostna w PCM

Dożylne bisfosfoniany powinno się stosować u wszystkich chorych z objawowym PCM — również tych, u których nie stwierdzono obecności zmian osteolitycznych. Dożylne bisfosfoniany zmniejszają liczbę powikłań kostnych, a ostatnie doniesienia sugerują również, że wpływają na wydłużenie przeżycia w stosunku do chorych leczonych preparatami doustnymi [79]. Potwierdzono przewagę dożylnego zolendronianu nad doustnym kłodronianem, nie ma natomiast dowodów na istnienie różnicy między pamidronianem a zolendronianem. Uważa się, że leczenie bisfosfonianami powinno być kontynuowane do 3 lat od czasu uzyskania remisji. Nie jest jednak błędem kontynuowanie leczenia przez dłuższy czas. Ze względu na ryzyko jałowej martwicy żuchwy, przed włączeniem bisfosfonianów chorzy powinni przejść pełne leczenie stomatologiczne. Dawki leków powinny być zmniejszane w niewydolności nerek (tab. 16).

Podsumowanie

Niniejsza praca to uaktualnienie stosowanych w IHT zasad postępowania diagnostycznego i leczniczego u chorych na PCM. Potrzeba aktualizacji w krótkim czasie po pierwszym wydaniu zaleceń zaistniała w związku ze zmianami dotyczącymi programów lekowych z bortezomibem i lenalidomidem, które w istotny sposób zmieniają dostęp do tych terapii w Polsce. W celu zachowania przejrzystości tekstu zrezygnowano ze szczegółowych opisów wyników badań klinicznych oraz z publikowania schematów terapeutycznych (z wyjątkiem najważniejszych), które są dostępne na stronie internetowej <http://www.ihit.waw.pl/rekomendacje-ihit.html>. Mamy nadzieję, że przedstawione w tej formie informacje okażą się przydatne w codziennej pracy z chorymi.

Podziękowania

Autorzy dziękują dr. n. med. Dominikowi Dytfeldowi z Kliniki Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu za istotne uwagi podczas redagowania ostatecznej wersji pracy.

Piśmiennictwo

1. National Comprehensive Cancer Network. Multiple Myeloma (Version 2.2014). www.nccn.org. Data dostępu: 10.12.2013.
2. Moreau P., San Miguel J., Ludwig H. i wsp. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2013; (supl. 6): vi133–vi137.
3. Bird J.M., Owen R.G., D'Sa S. i wsp. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2013. www.bcsghguidelines.com. Data dostępu: 10.12.2013.
4. 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.
5. Kyle R.A., Rajkumar S.V. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2007; 21: 1093–1113.
6. Rawstron A.C., Orfao A., Beksac M. i wsp. Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica* 2008; 93: 431–438.
7. Al-Quran S.Z., Yang L., Magill J.M., Braylan R.C., Douglas-Nikitin V.K. Assessment of bone marrow plasma cell infiltrates in multiple myeloma: the added value of CD138 immunohistochemistry. *Hum. Pathol.* 2007; 38: 1779–1787.
8. Ng A.P., Wei A., Bhurani D. i wsp. The sensitivity of CD138 immunostaining of bone marrow trephine specimens for quantifying marrow involvement in MGUS and myeloma, including samples with a low percentage of plasma cells. *Haematologica* 2006; 91: 972–975.
9. Bradwell A.R., Carr-Smith H.D., Mead G.P., Harvey T.C., Drayson M.T. Serum test for assessment of patients with Bence Jones myeloma. *Lancet* 2003; 361: 489–491.
10. Mead G.P., Carr-Smith H.D., Drayson M.T., Bradwell A.R. Detection of Bence Jones myeloma and monitoring of myeloma chemotherapy using immunoassays specific for free immunoglobulin light chains. *Clin. Lab.* 2003; 49: 25–27.
11. Drayson M., Tang L.X., Drew R. i wsp. Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with non-secretory multiple myeloma. *Blood* 2001; 97: 2900–2902.
12. Basnayake K., Hutchison C., Kamel D. i wsp. Resolution of cast nephropathy following free light chain removal by haemodialysis in a patient with multiple myeloma: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2008; 2: 380.
13. Hutchison C.A., Bradwell A.R., Cook M. i wsp. Treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma with chemotherapy and extended high cut-off hemodialysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4: 745–754.
14. Hutchison C.A., Cook M., Heyne N. i wsp. European trial of free light chain removal by extended haemodialysis in cast nephropathy (EuLITE): a randomised control trial. *Trials* 2008; 9: 55.
15. Hutchison C.A., Harding S., Mead G. i wsp. Serum free-light chain removal by high cutoff hemodialysis: optimizing removal and supportive care. *Artif. Organs* 2008; 32: 910–917.
16. Hutchison C.A., Plant T., Drayson M. i wsp. Serum free light chain measurement aids the diagnosis of myeloma in patients with severe renal failure. *BMC Nephrol* 2008; 9: 11.
17. Dispenzieri A., Kyle R.A., Katzmann J.A. i wsp. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood* 2008; 111: 785–789.

18. Greipp P.R., San Miguel J., Durie B.G. i wsp. International staging system for multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3412–3420.
19. Durie B.G., Salmon S.E. 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.
20. Fonseca R., Bergsagel P.L., Drach J. i wsp. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia* 2009; 23: 2210–2221.
21. Ross F.M., Avet-Loiseau H., Ameye G. i wsp. Report from the European Myeloma Network on interphase FISH in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica* 2012; 97: 1272–1277.
22. Avet-Loiseau H., Durie B.G., Cavo M. i wsp. Combining fluorescent in situ hybridization data with ISS staging improves risk assessment in myeloma: an International Myeloma Working Group collaborative project. *Leukemia* 2013; 27: 711–717.
23. Mikhael J.R., Dingli D., Roy V. i wsp. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. *Mayo Clin. Proc.* 2013; 88: 360–376.
24. Boyd K.D., Ross F.M., Chiecchio L. i wsp. A novel prognostic model in myeloma based on co-segregating adverse FISH lesions and the ISS: analysis of patients treated in the MRC Myeloma IX trial. *Leukemia* 2012; 26: 349–355.
25. Durie B.G., Harousseau J.L., Miguel J.S. i wsp. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20: 1467–1473.
26. Morgan G.J., Davies F.E., Gregory W.M. i wsp. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma patients destined for autologous stem-cell transplantation: MRC Myeloma IX randomized trial results. *Haematologica* 2012; 97: 442–450.
27. Zeng Z., Lin J., Chen J. Bortezomib for patients with previously untreated multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann. Hematol.* 2013; 92: 935–943.
28. Avet-Loiseau H., Leleu X., Roussel M. i wsp. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p). *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 4630–4634.
29. Srkalovic G., Cameron M.G., Rybicki L. i wsp. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma are associated with an increased incidence of venothromboembolic disease. *Cancer* 2004; 101: 558–566.
30. Cavo M., Zamagni E., Tosi P. i wsp. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005; 106: 35–39.
31. Lokhorst H.M., van der Holt B., Zweegman S. i wsp. A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood* 2010; 115: 1113–1120.
32. Rajkumar S.V., Blood E., Vesole D., Fonseca R., Greipp P.R. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 431–436.
33. Ludwig H., Hajek R., Tothova E. i wsp. Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 2009; 113: 3435–3442.
34. Attal M., Harousseau J.L., Stoppa A.M. i wsp. 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.
35. Carlson K. Melphalan 200 mg/m² with blood stem cell support as first-line myeloma therapy: impact of glomerular filtration rate on engraftment, transplantation-related toxicity and survival. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 35: 985–990.
36. Attal M., Harousseau J.L., Facon T. i wsp. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 2495–2502.
37. Femand J.P., Ravaud P., Chevret S. i wsp. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood* 1998; 92: 3131–3136.
38. Hunter H.M., Peggs K., Powles R. i wsp. Analysis of outcome following allogeneic haemopoietic stem cell transplantation for myeloma using myeloablative conditioning — evidence for a superior outcome using melphalan combined with total body irradiation. *Br. J. Haematol.* 2005; 128: 496–502.
39. Kroger N., Einsele H., Wolff D. i wsp. Myeloablative intensified conditioning regimen with in vivo T-cell depletion (ATG) followed by allografting in patients with advanced multiple myeloma. A phase I/II study of the German Study-group Multiple Myeloma (DSMM). *Bone Marrow Transplant.* 2003; 31: 973–979.
40. Kuruvilla J., Shepherd J.D., Sutherland H.J. i wsp. Long-term outcome of myeloablative allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2007; 13: 925–931.
41. Bruno B., Rotta M., Patriarca F. i wsp. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 1110–1120.
42. Kahl C., Storer B.E., Sandmaier B.M. i wsp. Relapse risk in patients with malignant diseases given allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *Blood* 2007; 110: 2744–2748.
43. Gahrton G., Iacobelli S., Bandini G. i wsp. Peripheral blood or bone marrow cells in reduced-intensity or myeloablative conditioning allogeneic HLA identical sibling donor transplantation for multiple myeloma. *Haematologica* 2007; 92: 1513–1518.
44. Kroger N., Sayer H.G., Schwerdtfeger R. i wsp. Unrelated stem cell transplantation in multiple myeloma after a reduced-intensity conditioning with pretransplantation antithymocyte globulin is highly effective with low transplantation-related mortality. *Blood* 2002; 100: 3919–3924.
45. Bruno B., Sorasio R., Patriarca F. i wsp. Unrelated donor haematopoietic cell transplantation after non-myeloablative conditioning for patients with high-risk multiple myeloma. *Eur. J. Haematol.* 2007; 78: 330–337.
46. Georges G.E., Maris M.B., Maloney D.G. i wsp. Nonmyeloablative unrelated donor hematopoietic cell transplantation to treat patients with poor-risk, relapsed, or refractory multiple myeloma. *Biol. Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 423–432.
47. Maloney D.G., Molina A.J., Sahebi F. i wsp. Allografting with nonmyeloablative conditioning following cytoreductive autografts for the treatment of patients with multiple myeloma. *Blood* 2003; 102: 3447–3454.
48. McCarthy P.L., Owzar K., Hofmeister C.C. i wsp. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 1770–1781.

49. Morgan G.J., Gregory W.M., Davies F.E. i wsp. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood* 2012; 119: 7–15.
50. Attal M., Lauwers-Cances V., Marit G. i wsp. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 1782–1791.
51. San Miguel J.F., Schlag R., Khuageva N.K. i wsp. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 906–917.
52. Kapoor P., Rajkumar S.V., Dispenzieri A. i wsp. Melphalan and prednisone versus melphalan, prednisone and thalidomide for elderly and/or transplant ineligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *Leukemia* 2011; 25: 689–696.
53. Chanan-Khan A., Miller K.C., Musial L. i wsp. Bortezomib in combination with pegylated liposomal doxorubicin and thalidomide is an effective steroid independent salvage regimen for patients with relapsed or refractory multiple myeloma: results of a phase II clinical trial. *Leuk. Lymphoma* 2009; 50: 1096–1101.
54. Mateos M.V. Role of bortezomib for the treatment of previously untreated multiple myeloma. *Expert Rev. Hematol.* 2008; 1: 17–28.
55. Gay F., Palumbo A. Multiple myeloma: management of adverse events. *Med. Oncol.* 2010; 27: 646–653.
56. Mateos M.V. Management of treatment-related adverse events in patients with multiple myeloma. *Cancer Treat. Rev.* 2010; 36 (supl. 2): S24–S32.
57. Obwieszczenie ministra zdrowia z dnia 21 grudnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2013. *Dz Urz* 2012, poz. 103.
58. Carlson K., Hjorth M., Knudsen L.M. Toxicity in standard melphalan-prednisone therapy among myeloma patients with renal failure — a retrospective analysis and recommendations for dose adjustment. *Br. J. Haematol.* 2005; 128: 631–635.
59. Tosi P., Zamagni E., Cellini C. i wsp. Thalidomide alone or in combination with dexamethasone in patients with advanced, relapsed or refractory multiple myeloma and renal failure. *Eur. J. Haematol.* 2004; 73: 98–103.
60. Kastiris E., Anagnostopoulos A., Roussou M. i wsp. Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high dose dexamethasone-containing regimens and the impact of novel agents. *Haematologica* 2007; 92: 546–549.
61. Aitchison R.G., Reilly I.A., Morgan A.G., Russell N.H. Vincristine, adriamycin and high dose steroids in myeloma complicated by renal failure. *Br. J. Cancer* 1990; 61: 765–766.
62. Fonseca R., Vesole D.H., Williams M.E. i wsp. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 29–37.
63. Dimopoulos M.A., Chen C., Spencer A. i wsp. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23: 2147–2152.
64. Mehta J., Singhal S. Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. *Semin. Thromb. Hemost.* 2003; 29: 467–471.
65. Major P.P., Coleman R.E. Zoledronic acid in the treatment of hypercalcemia of malignancy: results of the international clinical development program. *Semin. Oncol.* 2001; 28 (2 supl. 6): 17–24.
66. Kyle R.A., Gertz M.A., Witzig T.E. i wsp. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin. Proc.* 2003; 78: 21–33.
67. Rades D., Fehlauer F., Schulte R. i wsp. Prognostic factors for local control and survival after radiotherapy of metastatic spinal cord compression. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3388–3393.
68. Rades D., Hoskin P.J., Karstens J.H. i wsp. Radiotherapy of metastatic spinal cord compression in very elderly patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007; 67: 256–263.
69. Rades D., Veninga T., Stalpers L.J. i wsp. Outcome after radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression in patients with oligometastases. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 50–56.
70. Eleutherakis-Papaiakovou V., Bamias A., Gika D. i wsp. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leuk. Lymphoma* 2007; 48: 337–341.
71. Drayson M., Begum G., Basu S. i wsp. Effects of paraprotein heavy and light chain types and free light chain load on survival in myeloma: an analysis of patients receiving conventional-dose chemotherapy in Medical Research Council UK multiple myeloma trials. *Blood* 2006; 108: 2013–2019.
72. Haubitz M., Peest D. Myeloma — new approaches to combined nephrological-haematological management. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21: 582–590.
73. Penfield J.G. Multiple myeloma in end-stage renal disease. *Semin. Dial.* 2006; 19: 329–334.
74. Clark W.F., Stewart A.K., Rock G.A. i wsp. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 2005; 143: 777–784.
75. Nobile-Orazio E., Barbieri S., Baldini L. i wsp. Peripheral neuropathy in monoclonal gammopathy of undetermined significance: prevalence and immunopathogenetic studies. *Acta Neurol. Scand.* 1992; 85: 383–390.
76. Silverstein A., Doniger D.E. Neurologic complications of myelomatosis. *Arch. Neurol.* 1963; 9: 534–544.
77. Arnulf B., Pylypenko H., Grosicki S. i wsp. Updated survival analysis of a randomized phase III study of subcutaneous versus intravenous bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma. *Haematologica*. 2012; 97: 1925–1928.
78. Reeder C.B., Reece D.E., Kukreti V. i wsp. Once- versus twice-weekly bortezomib induction therapy with CyBORd in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010; 115: 3416–3417.
79. Morgan G.J., Davies F.E., Gregory W.M. i wsp. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1989–1999.