

# Optimalizacja leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozy obciążonych wysokim ryzykiem cytogenetycznym w Polsce

## Optimization of treatment in patients with plasma cell myeloma with high cytogenetic risk in Poland

Krzysztof Giannopoulos<sup>1, 2</sup>, Krzysztof Jamroziak<sup>3</sup>, Tomasz Wróbel<sup>4</sup>, Dominik Dytfeld<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<sup>2</sup>Oddział Hematologiczny Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej w Lublinie

<sup>3</sup>Klinika Hematologii, Transplantacji Szpiku i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>4</sup>Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego  
im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

<sup>5</sup>Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Giannopoulos K, Jamroziak K, Wróbel T, Dytfeld D. Optimization of treatment in patients with plasma cell myeloma with high cytogenetic risk in Poland. Hematol Clin Pract. 2022, vol. 13. DOI: 10.5603/HCP.a2022.0007.

Należy cytować wersję pierwotną

### Streszczenie

Szpiczak plazmocytozy (PCM) jest złośliwym nowotworem hematologicznym, który wywodzi się z dojrzałych komórek B. Rokowanie chorych z PCM jest w dużym stopniu uzależnione od obecności aberracji cytogenetycznych. Określenie ryzyka cytogenetycznego umożliwia informowanie chorych o rokowaniu oraz pozwala na indywidualny dobór terapii. W Polsce oznaczanie ryzyka cytogenetycznego jest procedurą w pełni refundowaną i przeprowadzenie takiego badania rekomenduje się u każdego zdiagnozowanego pacjenta. Terapia chorych obciążonych wysokim ryzykiem cytogenetycznym powinna być zaplanowana z uwzględnieniem tandemowej autotransplantacji komórek krwiotwórczych u pacjentów kwalifikujących się do zabiegu. U chorych na opornego lub nawrotowego PCM leczenie iksazomibem w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem wydaje się znosić ryzyko cytogenetyczne.

**Słowa kluczowe:** szpiczak mnogi, szpiczak plazmocytozy, nawrotowy szpiczak mnogi, oporny szpiczak mnogi, ryzyko cytogenetyczne, terapia

*Hematologia — Edukacja 2022; 2, 2, 55–63*

### Abstract

Plasma cell myeloma (PCM) is a hematologic malignancy that derives from mature B cells. The prognosis of patients with PCM is highly dependent on the presence of cytogenetic aberrations. Determination of cytogenetic risk enables informing patients about their prognosis and allows for

**Adres do korespondencji:** Dominik Dytfeld, Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań, e-mail: dytfeld@me.com

*individual choice of therapy. In Poland, cytogenetic risk assessment is a fully reimbursed procedure, and it is recommended to perform such an examination in every diagnosed patient. Therapy of patients with high cytogenetic risk should be planned with consideration of tandem autotransplantation of hematopoietic cells in eligible patients. In patients with refractory or relapsed PCM, treatment with ixazomib in combination with lenalidomide and dexamethasone appears to remove cytogenetic risk.*

**Key words:** multiple myeloma, plasma cell myeloma, refractory multiple myeloma, relapsed multiple myeloma, cytogenetic risk, therapy

**Hematologia — Edukacja 2022; 2, 2, 55–63**

## Wprowadzenie

Szpiczak plazmocytowy (PCM, *plasma cell myeloma*) jest złośliwym nowotworem hematologicznym wywodzącym się z dojrzałych komórek B. Po rekombinacji klasy łańcucha ciężkiego immunoglobuliny wytwarzają białko monoklonalne (M), które odkłada się w szpiku kostnym oraz narządach wewnętrznych, powodując objawy choroby [1].

Szpiczak plazmocytowy stanowi 1–2% wszystkich nowotworów oraz 18% nowotworów hematologicznych. W 2018 roku w Polsce zarejestrowano 1583 nowe przypadki PCM, jednak liczba ta jest niedoszacowana, jeśli wziąć pod uwagę ponad 2000 nowych zachorowań zgłaszanych rocznie do rozliczania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) [1, 2]. Choroba ta dotyczy głównie osób w podeszłym wieku — mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 65–70 lat. Ponad 90% chorych to osoby po 50. roku życia. Zgodnie z danymi *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) 5-letnie przeżycie wśród chorych na PCM wynosi około 54% [3].

Etiologia PCM nie została w pełni wyjaśniona; istotną rolę w rozwoju choroby odgrywają ekspozycja środowiskowa oraz predyspozycja genetyczna. Przebieg choroby jest zróżnicowany, przy czym typowy objaw PCM to ból kości spowodowany zmianami osteolitycznymi, które mogą prowadzić do patologicznych złamań. Postępujący naciek patologicznych plazmocytów może wywoływać częste infekcje, niedokrwistość, niewydolność nerek, neuropatię obwodową oraz żylną chorobę zakrzepowo-zatorową [4, 5].

## Rozpoznanie

Typowo PCM rozpoczyna się stanem przednowotworowym, określanym jako gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu (MGUS, *monoclonal gammopathy of undetermined significance*). Charakteryzuje się ona brakiem objawów,

jednak już na tym etapie funkcje plazmocytów są zaburzone. Ryzyko progresji z MGUS do PCM szacuje się na 1,5% rocznie i zwiększa się ono z wiekiem [4].

Stanem pośrednim między MGUS a PCM jest tłący się szpiczak plazmocytowy (SMM, *smoldering multiple-myeloma*). Podobnie jak MGUS, stan ten jest bezobjawowy, jednak stężenie białka M oraz odsetek klonalnych plazmocytów w szpiku są wyższe. Tłący się szpiczak plazmocytowy występuje u około 8% chorych, a ryzyko progresji do PCM wynosi 51% w ciągu 5 lat od rozpoznania i wzrasta do 66% po 10 latach oraz 73% po 15 latach [4].

Podstawą rozpoznania PCM jest wykazanie obecności klonalnych plazmocytów w badaniu immunofenotypu szpiku lub w immunohistochemii trepanobiopsji. Drugi warunek rozpoznania PCM to występowanie co najmniej jednego objawu narządowego uszkodzenia według kryteriów SLiM CRAB (tab. 1) [4, 6]. Kryteria umożliwiające stwierdzenie PCM oraz stanów poprzedzających przedstawiono w tabeli 2.

## Czynniki rokownicze w szpiczaku plazmocytowym

Na każdym z etapów rozwoju PCM można wyróżnić czynniki rokownicze oraz określić ryzyko transformacji do objawowej postaci szpiczaka. Czynniki ryzyka transformacji MGUS do choroby wymagającej leczenia obejmują [7]:

- stężenie białka M ponad 1,5 g/dl;
- obecność aberantnych komórek plazmatycznych w szpiku;
- supresję poliklonalną immunoglobulin;
- podtyp nie-IgG;
- nieprawidłowe stężenie wolnych łańcuchów lekkich w surowicy;
- aberracje cytogenetyczne;
- aneuploidię DNA;
- krążące komórki plazmatyczne;
- pojedyncze zmiany widoczne w badaniu meto-

**Tabela 1.** Kryteria uszkodzenia narządowego związanego ze szpiczakiem plazmocytowym (SLiM CRAB) (źródło [4])

<b>C</b> ( <i>calcium</i> — wapń)	Hiperkalcemia, 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> ( <i>renal insufficiency</i> — niewydolność nerek)	Klirens kreatyniny < 40 ml/min lub stężenie kreatyniny w surowicy > 173 μmol/l (2 mg/dl)
<b>A</b> ( <i>anemia</i> — niedokrwistość)	Stężenie hemoglobiny 2 g/dl poniżej dolnej wartości referencyjnej lub < 10 g/dl
<b>B</b> ( <i>bones</i> — kości)	Zmiany osteolityczne w badaniu radiologicznym kości, tomografii komputerowej lub pozytonowej tomografii emisyjnej
<b>S</b> ( <i>sixty</i> — 60)	Odsetek klonalnych plazmocytołów w szpiku wynoszący minimum 60%
<b>Li</b> ( <i>light chains</i> — łańcuchy lekkie)	Stosunek stężenia klonalnych wolnych łańcuchów lekkich w surowicy do stężenia łańcuchów nieklonalnych > 100
<b>M</b> ( <i>magnetic resonance</i> — rezonans magnetyczny)	Obecność ≥ 2 zmian ogniskowych w badaniu rezonansem magnetycznym

**Tabela 2.** Kryteria rozpoznania szpiczaka plazmocytowego oraz stanów poprzedzających chorobę (na podstawie [6])

Gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu (MGUS, <i>monoclonal gammopathy of undetermined significance</i> )	Tłący się szpiczak plazmocytowy (SMM, <i>smoldering multiple myeloma</i> )	Szpiczak plazmocytowy (PCM, <i>plasma cell myeloma</i> )
Białko M w surowicy < 3 g/dl	Białko M w surowicy ≥ 3 g/dl lub w dobowej zbiórce moczu ≥ 500 mg/d.	Obecność białka M w surowicy lub moczu
Odsetek klonalnych komórek plazmatycznych w szpiku < 10%	Odsetek klonalnych komórek plazmatycznych w szpiku 10–60%	Odsetek klonalnych komórek plazmatycznych w szpiku ≥ 10%
Brak kryteriów SLiM CRAB oraz amyloidozy	Brak kryteriów SLiM CRAB oraz amyloidozy	Spełnienie ≥ 1 z kryteriów SLiM CRAB

dą rezonansu magnetycznego lub pozytonowej tomografii emisyjnej.

W dostępnym modelu prognostycznym 20-letniej progresji MGUS do PCM uwzględnia się trzy główne czynniki ryzyka, tj. stężenie białka M ponad 1,5 g/dl, podtyp nie-IgG i nieprawidłowe stężenie wolnych łańcuchów lekkich w surowicy. Niewystępowanie żadnego z wymienionych czynników wiązało się z 5-procentowym ryzykiem progresji do PCM w ciągu 20 lat. Obecność jednego czynnika zwiększała ryzyko progresji do 21%, dwóch czynników — do 37%, natomiast trzech czynników — do 58% [8].

W celu określenia ryzyka progresji z SMM do PCM pomocne są modele *Mayo Clinic* oraz *PETHEMA*. W pierwszym modelu analizuje się występowanie trzech czynników ryzyka, takich jak: odsetek komórek plazmatycznych w szpiku większy lub równy 10%, stężenie białka M w surowicy przekraczające 3 g/dl oraz współczynnik stężenia wolnych łańcuchów lekkich kappa do stężenia wolnych łańcuchów lekkich lambda w surowicy mniejszy niż 0,125 lub ponad 8. Predykcja progresji w modelu *PETHEMA* opiera się na badaniu biopsji szpiku kostnego w cytometrii przepływowej. Obecność nie mniej niż 95% nieprawidłowych

**Tabela 3.** Stratyfikacja ryzyka progresji w tłącym się szpiczaku plazmocytowym (na podstawie [6])

Liczba czynników ryzyka	Ryzyko 5-letniej progresji (%)
Według modelu <i>Mayo Clinic</i>	
1	25
2	51
3	76
Według modelu <i>PETHEMA</i>	
1	4
2	46
3	72

komórek plazmatycznych oraz supresja poliklonalna immunoglobulin (immunopareza) zwiększają ryzyko progresji [6]. Ryzyko progresji oceniane za pomocą modeli *Mayo Clinic* i *PETHEMA* przedstawiono w tabeli 3.

Analiza stopnia zaawansowania oraz ocena czynników prognostycznych w PCM mają kluczowe znaczenie w ocenie rokowania i są podstawą wyznaczenia odpowiedniego postępowania terapeutycznego.

**Tabela 4.** Klasyfikacja prognostyczna w szpiczaku plazmocytowym na podstawie kryteriów Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (ISS, *International Staging System*) oraz zmodyfikowanego Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (R-ISS, *Revised International Staging System*) (na podstawie [9])

Stadium	Parametr	Mediana czasu przeżycia (mies.)
<b>ISS</b>		
ISS 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stężenie <math>\beta_2</math>-mikroglobuliny &lt; 3,5 mg/l</li> <li>• Stężenie albuminy <math>\geq</math> 3,5 g/dl</li> </ul>	62
ISS 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stężenie <math>\beta_2</math>-mikroglobuliny &lt; 3,5 mg/l</li> <li>• Stężenie albuminy &lt; 3,5 g/dl lub <math>\beta_2</math>-mikroglobuliny 3,5–5,5 mg/l</li> </ul>	44
ISS 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stężenie <math>\beta_2</math>-mikroglobuliny &gt; 5,5 mg/l</li> </ul>	29
<b>R-ISS</b>		
R-ISS 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stężenie <math>\beta_2</math>-mikroglobuliny &lt; 3,5 mg/l</li> <li>• Stężenie albuminy <math>\geq</math> 3,5 g/dl</li> <li>• Brak aberracji cytogenetycznych wysokiego ryzyka</li> <li>• Aktywność LDH w normie</li> </ul>	82
R-ISS 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niespełnione kryteria R-ISS 1 i R-ISS 3</li> </ul>	62
R-ISS 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stężenie <math>\beta_2</math>-mikroglobuliny &gt; 5,5 mg/l</li> <li>• Obecność aberracji cytogenetycznych: del(17p) i/lub t(4;14), i/lub t(14;16) lub LDH powyżej normy</li> </ul>	40

LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa

**Tabela 5.** Grupy ryzyka cytogenetycznego według *Intergroupe Francophone du Myelome* (IFM) i *Mayo Clinic* [10, 11]

Duże ryzyko	Pośrednie ryzyko	Standardowe ryzyko
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niekorzystna sygnatura w profilu ekspresji genów</li> <li>• del(17p)</li> <li>• t(14;16) oznaczana metodą FISH</li> <li>• t(14;20)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• del(13q) oznaczana metodą cytogenetyczną</li> <li>• Hipodiploidia</li> <li>• t(4;14) oznaczana metodą FISH</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• t(11;14)</li> <li>• t(6;14)</li> <li>• Hiperdiploidia</li> </ul>

FISH (*fluorescent in situ hybridization*) — fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*

Czynniki ryzyka w PCM można podzielić na osobnicze oraz zależne od biologii nowotworu. Do parametrów zależnych od pacjenta należą wiek ponad 75 lat oraz zły stan sprawności ogólnej. Podstawami Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (ISS, *International Staging System*) wraz z jego najnowszą modyfikacją (R-ISS, *Revised International Staging System*) są czynniki zależne od biologii nowotworu; precyzyjnie zdefiniowano w nich kategorie rokownicze w PCM. W R-ISS uwzględniono parametry biochemiczne zawarte w ISS oraz występowanie istotnych aberracji cytogenetycznych i aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) (tab. 4) [9].

### Diagnostyka cytogenetyczna

Rokowanie chorych na PCM w dużym stopniu zależy od obecności aberracji cytogenetycznych. Określenie ryzyka cytogenetycznego umożliwia

informowanie chorych o rokowaniu oraz pozwala na indywidualny dobór terapii. Wyróżnia się dwie główne grupy aberracji cytogenetycznych: związany z dobrym rokowaniem typ hiperdiploidalny z towarzyszącymi trisomiami chromosomów nieparzystych oraz typ niehiperdiploidalny o agresywnym przebiegu, który charakteryzuje się translokacją w genach kodujących immunoglobuliny. Badanie wykorzystujące fluorescencyjną hybrydyzację *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) daje możliwość specyficznej oceny zmian w plazmocytach. Wykrycie określonych aberracji w komórkach plazmocytowych szpiku pozwala przydzielić pacjentów do trzech grup ryzyka cytogenetycznego (tab. 5). Zaburzenia genetyczne występują u około 80% chorych z PCM, natomiast wysokie ryzyko cytogenetyczne obserwuje się u 15–20% chorych. Niekorzystne rokowanie jest związane z występowaniem del17p oraz t(14;16), t(14;20), t(4;14) [10–12].

W Polsce NFZ refunduje badania cytogenetyczne. Dlatego ocena ryzyka cytogenetycznego powinna być wykonywana u każdego zdiagnozowanego pacjenta przed wprowadzeniem leczenia.

Należy pamiętać, że do zakwalifikowania pacjenta do leczenia icksazomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w ramach programu lekowego konieczne jest udokumentowanie obecności del(17p) lub t(4;14), lub t(14;16) [13].

W niedawnym badaniu ankietowym, przeprowadzonym wśród 96 polskich chorych na PCM, 64,6% badanych wskazało, że wie, czym jest badanie genetyczne. Połowa pacjentów (50%) zadeklarowała, że takie badanie wykonywano u nich [14].

Algorytm stworzony przez Polską Grupę Szpiczakową pozwala na szybkie wykrycie aberracji cytogenetycznych najsilniej wpływających na leczenie (ryc. 1) [4].

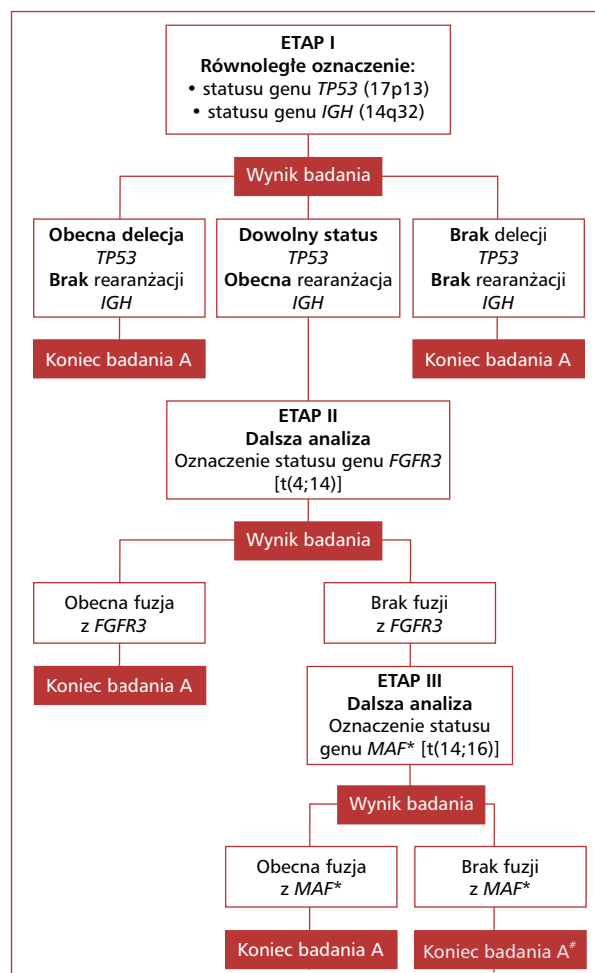
Ocena ryzyka cytogenetycznego za pomocą badania FISH powinna być wykonywana u każdego chorego z potwierdzeniem PCM przy wykorzystaniu co najmniej minimalnego zestawu sond DNA.

### Leczenie szpiczaka plazmocyto- wego u chorych obciążonych wysokim ryzykiem cytogenetycznym

U chorych kwalifikujących się do przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) pierwszym etapem terapii jest obecnie leczenie indukujące remisję. Preferowane protokoły indukujące obejmują terapie trójlekowe oparte na bortezomibie to:

- VTd — bortezomib, talidomid, deksametazon;
- VCd — bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon;
- PAD — bortezomib, doksorubicyna, deksametazon;
- CTD — cyklofosfamid, talidomid, deksametazon.

U pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem cytogenetycznym można wykonać tandemowe auto-HSCT. Wyniki niektórych badań klinicznych wskazują na przewagę takiego podejścia nad pojedynczym przeszczepieniem. W badaniu, które przeprowadzili Cavo i wsp. [15], mediany czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) oraz przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) były istotnie wyższe u pacjentów

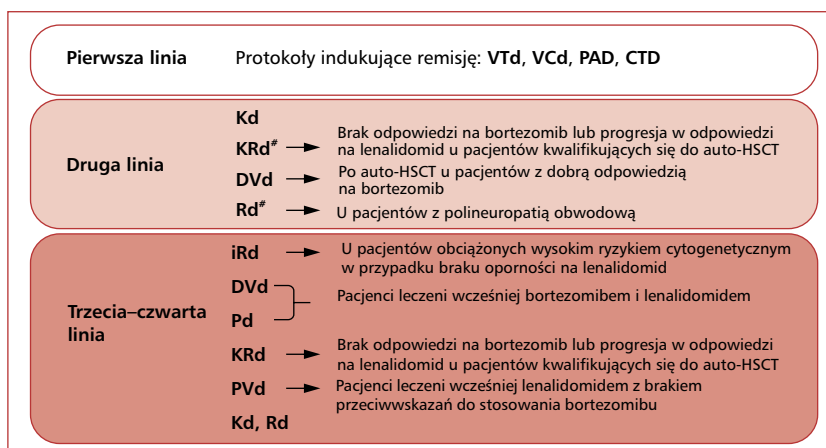


**Rycina 1.** Badanie podstawowe metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) z wykorzystaniem minimalnego zestawu sond DNA (algorytm przygotowany przez Polską Grupę Szpiczakową [4]); # możliwe wykonanie badania rozszerzonego w celu zidentyfikowania partnera *IGH* w translokacji; \*używane synonimy: *MAFC*, *c-MAF*

poddanych procedurze przeszczepienia tandemowego [15]. Wyniki otrzymane przez Gagelmana i wsp. [16] wykazały, że wykonanie transplantacji tandemowej znosi ryzyko cytogenetyczne u chorych na PCM.

W przypadku pierwszego nawrotu choroby, zgodnie z programem lekowym, druga linia leczenia obejmuje następujące schematy [4, 13]:

- Kd — karfilzomib, deksametazon;
- KRd — karfilzomib, lenalidomid, deksametazon (w przypadku braku odpowiedzi na bortezomib u pacjentów kwalifikujących się do auto-HSCT);
- Dvd — daratumumab, bortezomib, deksametazon (w przypadku nawrotu po auto-HSCT)



**Rycina 2.** Postępowanie terapeutyczne u chorych na szpiczaka plazmocytoowego kwalifikujących się do przeszczepienia komórek krwiotwórczych (opracowano na podstawie [4, 13]); auto-HSCT (*autologous hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych; CTD — cyklofosfamid, talidomid, deksametazon; DVd — daratumumab, bortezomib, deksametazon; iRd — iksazomib, lenalidomid, deksametazon; Kd — karfilzomib, deksametazon; KRd — karfilzomib, lenalidomid, deksametazon; PAD — bortezomib, doksorubicyna, deksametazon; Pd — pomalidomid, deksametazon; PVd — pomalidomid, bortezomib, deksametazon; Rd — lenalidomid, deksametazon; Vcd — bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon; VTd — bortezomib, talidomid, deksametazon; <sup>#</sup>protokoły niezalecane w przypadku planowanego leczenia wg schematu iRd

u pacjentów z dobrą odpowiedzią na bortezomib);

- Rd — lenalidomid, deksametazon (u pacjentów z polineuropatią obwodową).

W badaniu ASPIRE wykazano, że leczenie według schematu KRd poprawia złe rokowanie związane z wysokim ryzykiem cytogenetycznym, ale go nie znosi. U chorych obciążonych wysokim ryzykiem cytogenetycznym leczonych według schematu KRd obserwowano wyższą medianę PFS (23,1 mies.) w porównaniu z leczonymi według schematu Rd (13,9 mies.), jednak otrzymane wartości nie były istotne statystycznie [17].

W badaniu ENDEAVOR u chorych obciążonych wysokim ryzykiem cytogenetycznym leczonych według schematu Kd występowały wyższe mediany PFS (8,8 mies.) oraz OS (28,0 mies.) w porównaniu z pacjentami leczonymi według schematu Vd (bortezomib i deksametazon), u których mediana PFS wyniosła 6,0 miesiące, a OS — 22,7 miesiąca [18, 19].

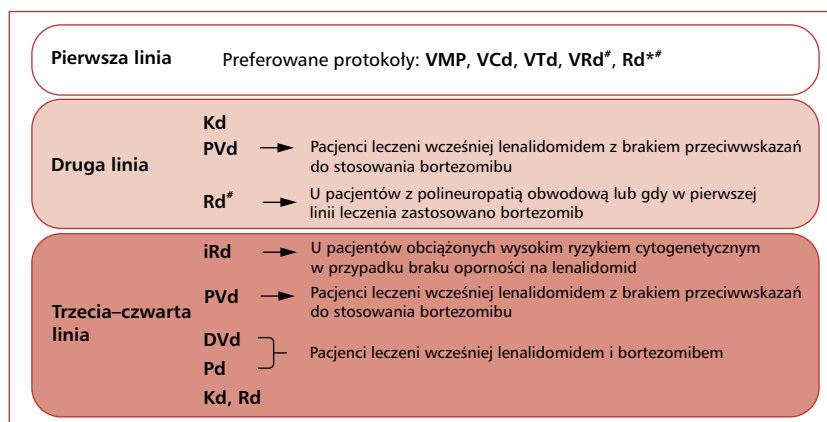
W badaniu CASTOR u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem cytogenetycznym leczonych według schematu DVd mediana PFS była wyższa (12,6 mies.) niż u chorych leczonych według schematu Vd (6,2 mies.). Wyższą medianę PFS obserwowano u pacjentów, u których leczono pierwszy nawrót choroby, i wynosiła odpowiednio 20,1 miesiąca dla schematu DVd oraz 8,4 miesiąca dla Vd [20].

W przypadku kolejnych nawrotów choroby trzecia i czwarta linia leczenia, według programu

lekowego, obejmują następujące protokoły [4, 13]:

- iRd — iksazomib, lenalidomid, deksametazon (brak oporności na lenalidomid u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem cytogenetycznym);
- Kd;
- Rd;
- DVd (pacjenci leczeni wcześniej bortezomibem i lenalidomidem);
- Pd — pomalidomid, deksametazon (pacjenci leczeni wcześniej bortezomibem i lenalidomidem);
- KRd (brak odpowiedzi na bortezomib lub progresja w odpowiedzi na lenalidomid u pacjentów kwalifikujących się do auto-HSCT);
- PVd — pomalidomid, bortezomib, deksametazon (pacjenci leczeni wcześniej lenalidomidem z brakiem przeciwwskazań do stosowania bortezomibu).

Leczenie według schematu Pd nie znosi całkowicie ryzyka cytogenetycznego u chorych z nawrotową, oporną na leczenie postacią PCM. W badaniu przeprowadzonym przez Dimopoulosa i wsp. [21] mediana PFS u pacjentów obciążonych standardowym ryzykiem cytogenetycznym wyniosła 4,2 miesiąca. Dla porównania mediana PFS w grupie pacjentów z del(17p) wyniosła 4,6 miesiąca, z t(4;14) — 2,8 miesiąca. Przeżycie całkowite u pacjentów obciążonych standardowym ryzykiem cytogenetycznym wyniosło 14,0 miesiące, obec-



**Rycina 3.** Postępowanie terapeutyczne u chorych na szpiczaka plazmocytoowego niekwalifikujących się do przeszczepienia komórek krwiotwórczych (opracowano na podstawie [4, 13]); DvD — daratumumab, bortezomib, deksametazon; iRd — iksazomib, lenalidomid, deksametazon; Kd — karfilzomib, deksametazon; Pd — pomalidomid, deksametazon; PVd — pomalidomid, bortezomib, deksametazon; Rd — lenalidomid, deksametazon; Rd — lenalidomid, deksametazon; VCd — bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon; VMP — bortezomib, melfalan, prednizon; VRd — bortezomib, lenalidomid, deksametazon; VTd — bortezomib, talidomid, deksametazon; \*nie należy stosować w przypadku wysokiego ryzyka cytogenetycznego; #protokoły niezalecane w przypadku planowanego leczenia według schematu iRd

ność del(17p) zmniejszyła medianę OS do 12,6, a obecność t(4;14) — do 7,5 miesiąca [21].

Na szczególną uwagę zasługuje badanie TOURMALINE, w którym porównywano leczenie według schematów iRd oraz Rd. Mediana PFS u chorych z grupy wysokiego ryzyka cytogenetycznego leczonych według schematu iRd wyniosła 21,4 miesiąca w odniesieniu do 9,7 miesiąca u pacjentów z grupy leczonej zgodnie ze schematem Rd. Mediana PFS u chorych obciążonych standardowym ryzykiem cytogenetycznym otrzymujących iRd wyniosła 20,6 miesiąca w porównaniu z 15,6 miesiąca u pacjentów leczonych według schematu Rd. Wyniki tego badania pozwalają wnioskować, że dodanie iksazomibu do schematu Rd znosi ryzyko cytogenetyczne u chorych na PCM [22]. Na rycinie 2 zestawiono możliwości terapeutyczne u chorych z PCM kwalifikujących się do auto-HSCT.

Rokowanie u chorych obciążonych wysokim ryzykiem cytogenetycznym niekwalifikujących się do auto-HSCT jest znacznie gorsze od rokowania pacjentów obciążonych ryzykiem standardowym. Szacuje się, że obecność t(4;14) zmniejsza mediany PFS oraz OS blisko 2-krotnie, natomiast obecność del(17p) — ponad 2-krotnie [23]. Pierwsza linia leczenia chorych niekwalifikujących się do auto-HSCT, zgodnie z programem lekowym, opiera się na następujących protokołach [4, 13]:

- VMP — bortezomib, melfalan, prednizon;
- VCd — bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon;
- VTd — bortezomib, talidomid, deksametazon;

- VRd — bortezomib, lenalidomid, deksametazon;
- Rd — lenalidomid, deksametazon (nie należy stosować w przypadku wysokiego ryzyka cytogenetycznego).

W przypadku pierwszego nawrotu choroby, zgodnie z programem lekowym, druga linia leczenia obejmuje następujące schematy [4, 13]:

- KD;
- PVd (pacjenci leczeni wcześniej lenalidomidem z brakiem przeciwwskazań do stosowania bortezomibu);
- Rd (pacjenci z polineuropatią obwodową lub gdy w pierwszej linii leczenia zastosowano bortezomib).

W przypadku kolejnych nawrotów choroby, według programu lekowego, obejmują następujące protokoły [4, 13]:

- Kd;
- Rd;
- DvD (pacjenci leczeni wcześniej bortezomibem i lenalidomidem);
- Pd (pacjenci leczeni wcześniej bortezomibem i lenalidomidem);
- iRd (brak oporności na lenalidomid u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem cytogenetycznym);
- PVd (pacjenci leczeni wcześniej lenalidomidem z brakiem przeciwwskazań do stosowania bortezomibu).

Na rycinie 3 zestawiono możliwości terapeutyczne u chorych z PCM niekwalifikujących się do auto-HSCT.

## Podsumowanie

Szpiczak plazmocytowy jest chorobą niezwykle heterogenną, a na rokowanie chorych wpływają czynniki środowiskowe oraz zależne od biologii nowotworu. Oznaczenie ryzyka cytogenetycznego u chorych na PCM wpływa na wybór sposobu leczenia i pozwala na informowanie chorych o rokowaniu. W Polsce NFZ refunduje badania cytogenetyczne, dlatego rekomenduje się ocenę ryzyka cytogenetycznego u każdego zdiagnozowanego pacjenta przed wprowadzeniem leczenia. Mimo to liczba badań cytogenetycznych wykonywanych w Polsce wydaje się niewystarczająca. Wysokie ryzyko cytogenetyczne znacznie zmniejsza skuteczność stosowanej terapii. Tandemowe przeszczepienie komórek krwiotwórczych oraz leczenie według schematu iRd znoszą ryzyko cytogenetyczne u chorych na PCMM.

## Podziękowania

Autorzy dziękują Michałowi Piotrowskiemu z firmy Proper Medical Writing w Warszawie za pomoc w redakcji artykułu.

## Konflikt interesów

KG — Consultancy, Research Funding, Honoraria: Abbvie, Amgen, Astra-Zeneca, Bei-Gene, Janssen, Sanofi-Genzyme, Novartis, Takeda, Roche, Karyopharm, GSK, Gilead, TG Therapeutics; Consultancy, Honoraria: Abbvie, Amgen, Astra-Zeneca, Bei-Gene, Janssen, Sanofi-Genzyme, Novartis, Takeda, Roche, Karyopharm, GSK, Gilead, Sandoz, Pfizer, Teva. KJ — Research Support: Janssen, AbbVie; Speakers' Honoraria/Scientific Advisory Board: Janssen, Amgen, BMS/Celgene, Takeda, Sanofi, Pfizer, AbbVie, Sandoz. TW — Research Support: Janssen, Celgene, Amgen, Takeda, Roche Speakers' Bureau/Scientific Advisory Board: Janssen, Amgen, Novartis, Celgene, Takeda, Sanofi, Sandoz. DD — Research Support: Janssen, Celgene, Amgen, Takeda; Speakers' Bureau/Scientific/Advisory Board: Janssen, Amgen, Novartis, Celgene, Takeda, Sanofi, Sandoz, Consultant: Janssen.

## Finansowanie

Brak.

## Piśmiennictwo

1. van de Donk NW, Pawlyn C, Yong K. Multiple myeloma. *Lancet*. 2021; 397(10272): 410–427, doi: [10.1016/s0140-6736\(21\)00135-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00135-5).

2. <http://onkologia.org.pl/raporty/>. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2020 (April 7, 2022).
3. cancer net/cancer-types/multiple-myeloma/statistics. *American Society of Clinical Oncology (ASCO) Multiple Myeloma: Statistics* (April 7, 2022).
4. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2021. <http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosci/2021/ZALECENIA-2021-PGSZ.pdf> (April 7, 2022).
5. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, et al. Epidemiology, staging, and management of multiple myeloma. *Med Sci (Basel)*. 2021; 9(1), doi: [10.3390/medsci9010003](https://doi.org/10.3390/medsci9010003), indexed in Pubmed: 33498356.
6. Ghobrial IM, Landgren O. How I treat smoldering multiple myeloma. *Blood*. 2014; 124(23): 3380–3388, doi: [10.1182/blood-2014-08-551549](https://doi.org/10.1182/blood-2014-08-551549), indexed in Pubmed: 25298034.
7. van de Donk NW, Palumbo A, Johnsen HE, et al. European Myeloma Network. The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: recommendations from the European Myeloma Network. *Haematologica*. 2014; 99(6): 984–996, doi: [10.3324/haematol.2013.100552](https://doi.org/10.3324/haematol.2013.100552), indexed in Pubmed: 24658815.
8. Rajkumar S, Kyle R, Therneau T, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2005; 106(3): 812–817, doi: [10.1182/blood-2005-03-1038](https://doi.org/10.1182/blood-2005-03-1038).
9. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: a report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015; 33(26): 2863–2869, doi: [10.1200/JCO.2015.61.2267](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.2267), indexed in Pubmed: 26240224.
10. 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(12): 1095–1110, doi: [10.4065/mcp.2009.0603](https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0603), indexed in Pubmed: 19955246.
11. Rajan AM, Rajkumar SV. Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice. *Blood Cancer J*. 2015; 5: e365, doi: [10.1038/bcj.2015.92](https://doi.org/10.1038/bcj.2015.92), indexed in Pubmed: 26517360.
12. Mikhael JR, Dingli D, Roy V, et al. Mayo Clinic. 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(4): 360–376, doi: [10.1016/j.mayocp.2013.01.019](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.01.019), indexed in Pubmed: 23541011.
13. Program Lekowy, Załącznik B.54. Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0). [https://hematoonkologia.pl/upload/programy-lekowe/B.54.\\_od\\_05-2021\).pdf](https://hematoonkologia.pl/upload/programy-lekowe/B.54._od_05-2021).pdf) (April 7, 2022).
14. Wyniki ankiety przeprowadzonej przez Fundację Carita 25.01.2022.
15. Cavo M, Gay FM, Patriarca F, et al. Double autologous stem cell transplantation significantly prolongs progression-free survival and overall survival in comparison with single autotransplantation in newly diagnosed multiple myeloma: an analysis of phase 3 EMN02/H095 study. Abstract #401. Presented at the 2017 American Society of Hematology Annual Meeting Atlanta, GA, December 10, 2017.
16. Gagelmann N, Eikema DJ, Koster L, et al. Tandem autologous stem cell transplantation improves outcomes in newly diagnosed multiple myeloma with extramedullary disease and high-risk cytogenetics: a study from the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019; 25(11): 2134–2142, doi: [10.1016/j.bbmt.2019.07.004](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.07.004), indexed in Pubmed: 31288095.



17. Avet-Loiseau H, Fonseca R, Siegel D, et al. Carfilzomib significantly improves the progression-free survival of high-risk patients in multiple myeloma. *Blood*. 2016; 128(9): 1174–1180, doi: [10.1182/blood-2016-03-707596](https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-707596), indexed in Pubmed: [27439911](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27439911/).
18. Chng WJ, Goldschmidt H, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib–dexamethasone vs bortezomib–dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR. *Leukemia*. 2016; 31(6): 1368–1374, doi: [10.1038/leu.2016.390](https://doi.org/10.1038/leu.2016.390).
19. Orlowski RZ, Moreau P, Niesvizky R, et al. Carfilzomib-dexamethasone versus bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated overall survival, safety, and subgroups. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019; 19(8): 522–530.e1, doi: [10.1016/j.cml.2019.04.018](https://doi.org/10.1016/j.cml.2019.04.018), indexed in Pubmed: [31160237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31160237/).
20. Weisel K, Nooka AK, Terpos E, et al. CASTOR Investigators. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016; 375(8): 754–766, doi: [10.1056/NEJMoa1606038](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606038), indexed in Pubmed: [27557302](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27557302/).
21. Dimopoulos MA, Weisel KC, Song KW, et al. Cytogenetics and long-term survival of patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma treated with pomalidomide and low-dose dexamethasone. *Haematologica*. 2015; 100(10): 1327–1333, doi: [10.3324/haematol.2014.117077](https://doi.org/10.3324/haematol.2014.117077).
22. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016; 374(17): 1621–1634, doi: [10.1056/nejmoa1516282](https://doi.org/10.1056/nejmoa1516282).
23. Avet-Loiseau H, Hulin C, Campion L, et al. Chromosomal abnormalities are major prognostic factors in elderly patients with multiple myeloma: the intergroupe francophone du myélome experience. *J Clin Oncol*. 2013; 31(22): 2806–2809, doi: [10.1200/JCO.2012.46.2598](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.46.2598), indexed in Pubmed: [23796999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23796999/).