Nowotwory z komórek plazmatycznych

Krzysztof Jamroziak

Definicja

Nowotwory wywodzące się z komórek plazmatycznych to złożona grupa rzadkich chorób, do których zaliczamy między innymi szpiczaka plazmocytowego (PCM, *plasma cell myeloma*), odosobniony guz plazmocytowy (*plasmocytoma*) oraz choroby depozytowe monoklonalnych immunoglobulin (MIDD, *monoclonal immunoglobulin deposition diseases*). Do tej grupy rozrostów klonalnych zalicza się również gammapatię monoklonalną o nieustalonym znaczeniu (MGUS, *monoclonal gammapathy of unknown significance*), która jest uważana za stan przednowotworowy, mogący poprzedzać rozwój PCM.

Gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu

Gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu jest definiowana jako obecność monoklonalnego białka immunoglobulinowego (tzw. białka M) w surowicy w stężeniu mniejszym niż 30 g/l przy jednoczesnym braku nacieku klonalnych plazmocytów, który stanowiłby 10% lub więcej komórek szpiku, oraz braku objawów klinicznych typowych dla PCM. U osób, u których obserwuje się jedynie wolne łańcuchy lekkie w surowicy (idiopatyczna proteinuria Bence'a-Jonesa), nie powinno się rozpoznawać MGUS.

Występowanie MGUS jest bardzo częste w populacji osób starszych. Ocenia się, że występuje ona u około 3% osób w wieku powyżej 50 lat i około 5% osób w wieku powyżej 70 lat, przy czym rozpoznania u mężczyzn są 1,5-krotnie częstsze niż u kobiet. Może stanowić stadium poprzedzające rozwój PCM, jednak jest rzadko wykrywana przed jego rozpoznaniem ze względu na brak objawów klinicznych. Z drugiej strony ryzyko ewolucji MGUS w kierunku PCM wynosi tylko 1% rocznie, co oznacza, że nowotwór ten nie rozwinie się u zdecydowanej większości osób z MGUS.

W przypadku stwierdzenia białka monoklonalnego w stężeniu typowym dla MGUS u chorego bez dolegliwości i odchyleń w badaniu przedmiotowym należy rozważyć diagnostykę w kierunku PCM, w tym szczególnie biopsję aspiracyjną szpiku. Równocześnie konieczne jest wykluczenie potencjalnych przyczyn wtórnej gammapatii monoklonalnej, na przykład przewlekłych infekcji wirusowych lub chorób tkanki łącznej. W wybranych sytuacjach klinicznych (np. bardzo niskie stężenie białka M) można rozważyć odstąpienie od badania szpiku i kontynuować obserwację.

Obecnie nie zaleca się leczenia MGUS poza badaniami klinicznymi, chociaż wstępne wyniki mogą przemawiać za celowością takiego postępowania u osób z MGUS o wysokim ryzyku progresji. W związku z utrzymującym się przez całe życie ryzykiem ewolucji do objawowego PCM chory powinien zgłaszać się na badania kontrolne do poradni hematologicznej lub onkologicznej w odstępach 3–6-miesięcznych.

Szpiczak plazmocytowy

Objawy kliniczne PCM są konsekwencją naciekania szpiku kostnego przez patologiczne plazmocyty, a także produkcji przez te komórki białka M oraz uwalniania cytokin stymulujących destrukcję kostną (tab. 18). Można wyróżnić kilka wariantów różniących się obrazem klinicznym, postępowaniem terapeutycznym i rokowaniem:

— bezobjawowy (tlący się) PCM;
— objawowy PCM;
— kostny odosobniony guz plazmocytowy;
— pozakostny odosobniony guz plazmocytowy;
— białaczka plazmocytowa.

Tabela 18. Kryteria diagnostyczne szpiczaka plazmocytowego według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia z 2008 roku

Objawowy szpiczak plazmocytowy
— immunoglobulinowe białko monoklonalne w surowicy lub moczu* — naciek klonalnych plazmocytów w szpiku lub biopsji tkankowej** — przynajmniej 1 z poniższych objawów narządowych zależnych od szpiczaka: • hiperkalcemia • niewydolność nerek • niedokrwistość • zmiany kostne • zespół nadlepkości • amyloidoza
Bezobjawowy (tlący się) szpiczak plazmocytowy
— immunoglobulinowe białko monoklonalne w surowicy ≥ 30 g/l i/lub naciek klonalnych plazmocytów w szpiku ≥ 10% — brak zmian narządowych, w tym kostnych, zależnych od szpiczaka

*U około 5% chorych nie można stwierdzić białka monoklonalnego i u tych chorych przy obecności pozostałych kryteriów rozpoznaje się szpiczaka niewydzielającego; **zwykle powyżej 10%, ale około 5% chorych ma objawy szpiczaka plazmocytowego przy mniejszym odsetku plazmocytów w szpiku

Epidemiologia

Szpiczak plazmocytowy stanowi około 1% wszystkich nowotworów występujących u ludzi, w tym 10–15% nowotworów hematologicznych. Zachorowalność w Europie wynosi 4–6/ /100 000 przypadków rocznie. Choroba występuje głównie u osób w starszym wieku; mediana wieku rozpoznania wynosi 65–70 lat. Zachorowania w wieku poniżej 50 lat obejmują mniej niż 10% wszystkich przypadków. Ryzyko wystąpienia PCM jest około 1,5-krotnie większe u mężczyzn.

Większość rozpoznawanych przypadków PCM to postać objawowa i układowa, natomiast odosobnione guzy typu *plasmocytoma* kostny i pozakostny występują u 3–5% chorych. Szpiczak plazmocytowy bezobjawowy (tlący się) dotyczy około 8% chorych, a ryzyko progresji do postaci objawowej wynosi 10% rocznie w ciągu pierwszych 5 lat od rozpoznania i następnie maleje. Pierwotna białaczka plazmocytowa występuje w 2–5% przypadków wszystkich rozpoznań PCM.

Etiopatogeneza

Etiopatogeneza PCM pozostaje w dużym stopniu niewyjaśniona. Oprócz ekspozycji środowiskowej istotną rolę odgrywa również predyspozycja genetyczna, ponieważ ryzyko zachorowania na PCM u krewnych pierwszego stopnia pacjentów z tym rozpoznaniem jest zwiększone prawie 4-krotnie.

Wstępny etap choroby jest prawdopodobnie konsekwencją przewlekłej stymulacji antygenowej związanej z infekcjami, chorobami przewlekłymi lub narażeniem na karcynogeny chemiczne oraz promieniowanie i polega na powstaniu licznych łagodnych klonów plazmocytów. Następnie, prawdopodobnie przy udziale translokacji obejmujących różne onkogeny i sekwencje wzmacniające ekspresję w obrębie genów łańcucha ciężkiego immunoglobulin (*IGH*), rozwija się MGUS. Poprzedza ona wystąpienie PCM prawdopodobnie u wszystkich chorych, jednak ze względu na brak objawów klinicznych najczęściej pozostaje nierozpoznana.

W kolejnym etapie u części chorych na MGUS (ok. 1% rocznie) dochodzi do dalszej ewolucji klonu nowotworowego i jego proliferacji, co manifestuje się najpierw jako bezobjawowy, a następnie objawowy PCM. Procesy te są konsekwencją narastającej niestabilności genetycznej, która odpowiada za dalsze wtórne mutacje onkogenów i genów supresorowych oraz aberracje chromosomowe (np. del13, trisomie chromosomów nieparzystych). Ponadto bardzo istotne w podtrzymywaniu progresji PCM są bezpośrednie i pośrednie (cytokinowe) interakcje klonu nowotworowego z mikrośrodowiskiem szpiku kostnego. Najprawdopodobniej rodzaj pierwotnych i — szczególnie — wtórnych zaburzeń molekularnych (np. delecje genu *TP53*), a także rodzaj oddziaływań z mikrośrodowiskiem szpiku kształtują tempo progresji i bardzo heterogenny obraz choroby u poszczególnych pacjentów.

Obraz kliniczny

Objawowy PCM z definicji wymaga wystąpienia jednego lub więcej objawów narządowych zależnych od choroby. Kryteria tych objawów, do których zalicza się hiperkalcemię, niedokrwistość, niewydolność nerek, zmiany kostne, a także amyloidozę, zespół nadlepkości oraz nawracające infekcje bakteryjne, przedstawiono w tabeli 19.

Tabela 19. Kryteria objawów narządowych stanowiących podstawę rozpoznania objawowego szpiczaka plazmocytowego (tzw. objawy CRAB: *calcium, renal insuficiency, anemia, bones*)

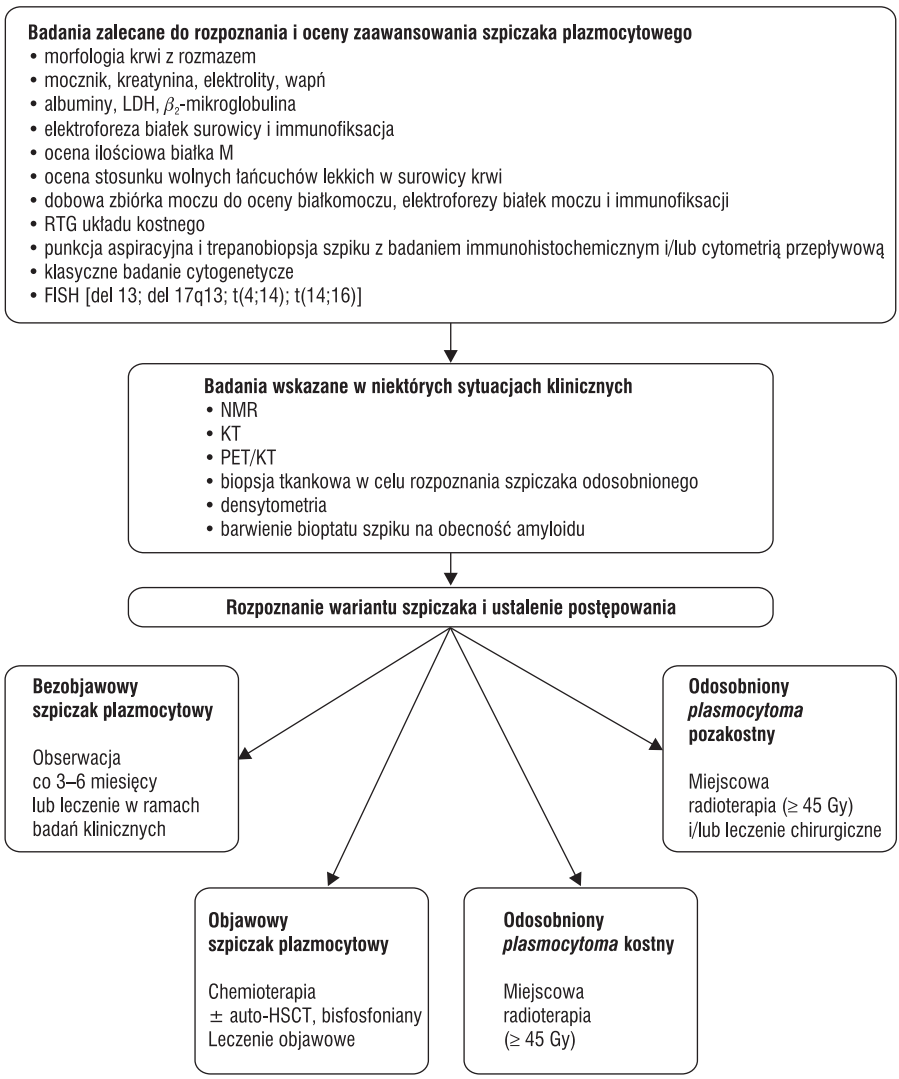
Hiperkalcemia	Skorygowane stężenie wapnia w surowicy > 0,25 mmol/l powyżej górnej granicy wartości referencyjnej lub > 2,75 mmol/l
Niewydolność nerek	Stężenie kreatyniny w surowicy > 173 µmol/l (2 mg/dl)
Niedokrwistość	Stężenie hemoglobiny 2 g/dl poniżej dolnej wartości referencyjnej lub < 10 g/dl
Zmiany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

Objawy szpiczaka plazmocytowego wynikają przede wszystkim z:

— postępującego zastępowania prawidłowego utkania szpiku przez patologiczne plazmocyty, co stopniowo powoduje niewydolność hematopoezy i jej konsekwencje kliniczne, przede wszystkim cytopenie obwodowe, zmniejszenie tolerancji wysiłku i upośledzenie odporności;
— produkcji przez komórki szpiczakowe białka M, co może prowadzić do niewydolności nerek i/lub zespołu nadlepkości;
— wydzielania przez nowotworowe plazmocyty cytokin prozapalnych stymulujących osteoklasty, co aktywuje resorpcję kostną ujawniającą się jako bóle kostne i ogniska osteolityczne, patologiczne złamania, uogólniona osteoporoza lub osteopenia, a także podwyższone stężenie wapnia w surowicy;
— skłonności do nawracających infekcji, która wynika z upośledzenia odporności komórkowej, obniżonego stężenia poliklonalnych immunoglobulin, a w zaawansowanych przypadkach — również neutropenii.

Klinicznie najbardziej typową prezentacją PCM są bóle kostne, obecne u około 70% chorych w czasie rozpoznania. Są one spowodowane zmianami osteolitycznymi, które mogą prowadzić do złamań patologicznych, w tym stosunkowo często kompresyjnych złamań kręgów. Bóle kostne mogą dotyczyć każdej lokalizacji, ale dość często są umiejscowione w lędźwiowo-krzyżowym odcinku kręgosłupa. Spośród innych objawów najczęściej występują: niedokrwistość (u ok. 60% chorych), niewydolność nerek (ok. 20% pacjentów), hiperkalcemia (ok. 13% chorych) oraz nawrotowe zakażenia bakteryjne i wirusowe (nawet do 10 razy częściej niż w populacji kontrolnej). Niespecyficzność tych objawów jest przyczyną częstych rozpoznań PCM w bardzo zaawansowanym stadium.

U pacjentów z podejrzeniem PCM należy w ramach diagnostyki przesiewowej ocenić morfologię krwi obwodowej, stężenie kreatyniny, wapnia i albuminy w surowicy, OB, a także elektroforezę białek surowicy i zagęszczonego moczu (z 24-godz. zbiórki), a w przypadku obecności zlokalizowanego bólu kostnego wykonać badanie rentgenowskie zajętej okolicy. U chorych na PCM można się najczęściej spodziewać niedokrwistości normocytowej i normobarwliwej, hiperkalcemii, hipoalbuminemii, znacznie podwyższonego OB, obecności białka M oraz radiologicznych cech osteolizy. W sytuacji gdy niektóre wyniki wymienionych badań są nieprawidłowe lub gdy mimo ujemnych wyników istnieje uzasadnione podejrzenie PCM, należy przeprowadzić czulsze badania w kierunku obecności białka M, to jest immunofiksację surowicy i moczu oraz ocenę stężenia wolnych łańcuchów lekkich w surowicy metodą nefelometryczną (sFLC, *serum free light chains*).



auto-HSCT — autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; FISH — fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*; KT — tomografia komputerowa; LDH — deyhydrogenaza mleczanowa; NMR — rezonans magnetyczny; PET/KT — pozytonowa tomografia emisyjna/tomografia komputerowa; RTG — rentgenografia

Rycina 8. Algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjenta z podejrzeniem szpiczaka plazmocytowego

Zalecane postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u pacjentów z podejrzeniem PCM przedstawiono na rycinie 8. W celu usystematyzowania proces diagnostyczny można podzielić na:

— ocenę nacieczenia szpiku, w tym ocenę cytologiczną szpiku (biopsja aspiracyjna) oraz badanie histopatologiczne wycinka kostnego (trepanobiopsja) z immunohistochemiczną

oceną odsetka komórek wykazujących ekspresję CD138. Stopień nacieczenia szpiku może zostać również oceniony za pomocą immunofenotypowania materiału z biopsji aspiracyjnej, która to metoda umożliwia również potwierdzenie klonalności komórek nowotworowych;

— badania w kierunku detekcji białka M, w tym elektroforezę oraz immunofiksację surowicy i moczu. Przydatna jest również ilościowa ocena stężenia immunoglobulin klasy G, A, D i M w surowicy. Jeżeli wynik elektroforezy wskazuje na białko M, należy wykonać badanie immunofiksacji surowicy i/lub moczu w celu określenia jego rodzaju. Zaleca się ilościową ocena białka M 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. Dodatkową i niezwykle przydatną metodą potwierdzenia lub wykluczenia nowotworu z plazmocytów jest test sFLC stosunku kappa/lambda. W wariantach takich jak choroba łańcuchów lekkich i szpiczak niewydzielający lub skąpo wydzielający oraz w amyloidozie pierwotnej ocena sFLC jest również bardzo przydatna do monitorowania choroby;

— badania w kierunku objawów narządowych (objawy CRAB: *calcium, renal insuficiency, anemia, bones*), które są niezbędne w celu podjęcia decyzji o wdrożeniu leczenia (tab. 19). Dość często niełatwe jest rozstrzygnięcie, czy objawy takie jak niedokrwistość lub osteoporoza są związane z PCM, czy wynikają z innych przyczyn. Badania obrazowe powinny obejmować klasyczną ocenę radiologiczną kręgosłupa szyjnego, piersiowego, lędźwiowego, kości udowych, ramiennych, czaszki oraz miednicy, a także zdjęcie przeglądowe klatki piersiowej (tylno-przednie i boczne) oraz miejsc, w których chory zgłasza dolegliwości. Tomografia komputerowa (KT) lub rezonans magnetyczny (MR, *magnetic resonance*) powinny być wykonane w sytuacji dwuznacznych wyników klasycznych rentgenogramów. Rezonans magnetyczny kręgosłupa jest badaniem z wyboru przy podejrzeniu ucisku rdzenia kręgowego; powinien on być również wykonany w celu ostatecznego wykluczenia cech choroby kostnej, jeżeli ocena radiologiczna była ujemna. Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) charakteryzuje się wysoką czułością w ocenie nacieczenia kości, jednak nie jest zalecane rutynowo.

Rozpoznanie

Zgodnie z aktualnymi kryteriami przyjętymi przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) rozpoznanie PCM objawowego lub bezobjawowego opiera się na stwierdzeniu obecności białka M w surowicy i/lub moczu (zwykle > 30 g/l), potwierdzeniu klonalnego nacieku patologicznych plazmocytów w szpiku kostnym (zwykle > 10%) oraz obecności lub braku objawów narządowych zależnych od choroby (tab. 18 i 19).

Odosobniony *plasmocytoma* kostny lub pozakostny rozpoznaje się na podstawie obecności klonalnych plazmocytów w biopsji tkankowej z pojedynczego guza oraz wykluczenia innych miejsc nacieków szpiczakowych. Do rozpoznania białaczki plazmocytowej, zarówno w postaci pierwotnej, jak i wtórnej, wymagane jest stwierdzenie co najmniej 20% krążących plazmocytów we krwi obwodowej lub ich bezwzględnej liczby większej lub równej 2 g/l.

Ocena zaawansowania nowotworu

Ponieważ PCM jest bardzo heterogennym nowotworem, określenie czynników prognostycznych w okresie rozpoznania jest niezwykle istotne dla przewidywania dalszego przebiegu choroby. Obecnie czynniki te mają niewielki wpływ na wybór leczenia pierwszego rzutu, jednak prowadzone są badania, których celem jest indywidualizacja terapii na tej podstawie. Decydujący wpływ na rokowanie ma stadium zaawansowania PCM oceniane według 2 obowiązujących systemów — klasyfikacji zaawansowania Duriego i Salmona (tab. 20) oraz Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (ISS, *International Staging System*) (tab. 21). Klasyfikacja Duriego i Salmona jest złożona i przez to dość skomplikowana w użyciu, natomiast ISS opiera się jedynie na stężeniach albuminy i stężeniu β_2-mikroglobuliny w surowicy, przez co jest systemem bardzo praktycznym.

Czynniki prognostyczne

Ponadto wyróżnia się wiele innych klinicznych i laboratoryjnych czynników rokowniczych. Za najbardziej istotny parametr, mogący wpływać na wybór terapii, uznaje się obecność niektórych anomalii cytogenetycznych. Ze względu na rodzaj aberracji cytogenetycznych PCM dzieli się na 2 duże kategorie:

— typ hiperdiploidalny, obejmujący trisomie chromosomów nieparzystych, o lepszym rokowaniu;
— typ niehiperdiploidalny, obejmujący translokacje genów immunoglobulinowych i charakteryzujący się agresywnym przebiegiem klinicznym.

Tabela 20. Klasyfikacja zaawansowania objawowego szpiczaka plazmocytowego według Duriego i Salmona

Stadium	Definicja
Stadium I (mała masa nowotworu)	Spełnione wszystkie poniższe kryteria: • stężenie Hb > 10 g/dl (6,205 mmol/l) • stężenie białka M: IgG < 50 g/l • stężenie białka M: IgA < 30 g/l • stężenie wapnia w surowicy < 11 mg/dl (2,75 mmol/l) • dobowe wydalanie wapnia z moczem < 150 mg (4 mmol/l) • dobowe wydalanie monoklonalnych łańcuchów lekkich < 4 g • bez zmian kostnych lub pojedyncze ogniska osteolityczne
Stadium II (średnia masa nowotworu)	Parametry nieodpowiadające stadium I i III
Stadium III (duża masa nowotworu)	Spełnione przynajmniej jedno z poniższych kryteriów: • stężenie Hb < 8,5 g/dl (5,27 mmol/l) • stężenie białka M: IgG > 70 g/l • stężenie białka M: IgA > 50 g/l • stężenie wapnia w surowicy > 11 mg/dl (2,75 mmol/l) • dobowe wydalanie wapnia z moczem > 150 mg (4 mmol/l) • dobowe wydalanie monoklonalnych łańcuchów lekkich > 12 g • liczne zmiany osteolityczne
Wydolność nerek A B	 Stężenie kreatyniny w surowicy < 2 mg/dl (176,9 mmol/l) Stężenie kreatyniny w surowicy > 2 mg/dl (176,9 mmol/l)

Tabela 21. Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna (Międzynarodowy Indeks Prognostyczny) szpiczaka plazmocytowego (ISS, *International Staging System*)

Stadium	Parametr
1	β_2-mikroglobulina < 3,5 mg/l Albumina > 3,5 g/dl
2	β_2-mikroglobulina < 3,5 mg/l Albumina < 3,5 g/dl lub β_2-mikroglobulina 3,5–5,5 mg/l
3	β_2-mikroglobulina > 5,5 mg/l

Tabela 22. Klasyfikacja mSMART 2.0 — podział chorych z rozpoznaniem objawowego szpiczaka plazmocytowego na grupy ryzyka zaproponowany przez badaczy z *Mayo Clinic*

Wysokie ryzyko	Pośrednie ryzyko	Standardowe ryzyko
FISH • del 17p • t(14;16) • t(14;20) Niekorzystny profil ekspresji genów	del 13 w badaniu metafazalnym Hipodiploidia t(4;14) metodą FISH Indeks znakowania plazmocytów > 3%	Pozostałe, w tym: • hiperdiploidia • t(11;14) • t(6;14)

FISH — fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*

Podczas progresji i kolejnych nawrotów w klonie nowotworowym pojawiają się wtórne aberracje, w tym związane ze złym rokowaniem delecja 17p (*TP53*), delecje 13q, delecja 1p i amplifikacja 1q. Na podstawie stwierdzanych zmian cytogenetycznych powstały różne klasyfikacje ryzyka cytogenetycznego, z których najbardziej kompletna jest klasyfikacja opracowana przez badaczy z *Mayo Clinic* (tab. 22). Należy podkreślić, że nowe leki, takie jak talidomid, lenalidomid i szczególnie bortezomib, poprawiają wyniki leczenia w grupie wysokiego ryzyka cytogenetycznego, jednak nadal ta grupa chorych rokuje gorzej niż pozostali pacjenci. Najgorszym rokowaniem obarczeni są pacjenci z del17p.

Różnicowanie

W różnicowaniu należy uwzględnić przede wszystkim inne nowotwory wywodzące się z komórki plazmatycznej, w tym szczególnie chłoniaka limfoplazmocytowego (patrz rozdział *Makroglobulinemia Waldenströma/chłoniak limfoplazmocytowy*). Oprócz tej grupy chorób należy wziąć pod uwagę inne nowotwory dające przerzuty do kości, w tym najczęściej raka płuc i gruczołu krokowego u mężczyzn oraz raka piersi u kobiet.

Dodatkowo, po potwierdzeniu rozpoznania PCM bardzo istotne jest określenie, czy mamy do czynienia z objawową postacią choroby, czyli czy obserwowane objawy nie są konsekwencją innych przyczyn, na przykład chorób współistniejących. Należy pamiętać, że bezobjawowy PCM nie jest obecnie wskazaniem do rozpoczęcia terapii.

Leczenie

Opracowanie procedury leczenia dużymi dawkami melfalanu (HDMel, *high-dose melphalan*) wspomaganego autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*), a w jeszcze większym

stopniu wprowadzenie do terapii nowych grup leków, w tym leków immunomodulujących (talidomid, lenalidomid) i inhibitorów proteasomu (bortezomib), spowodowało znaczną poprawę rokowania w objawowym PCM.

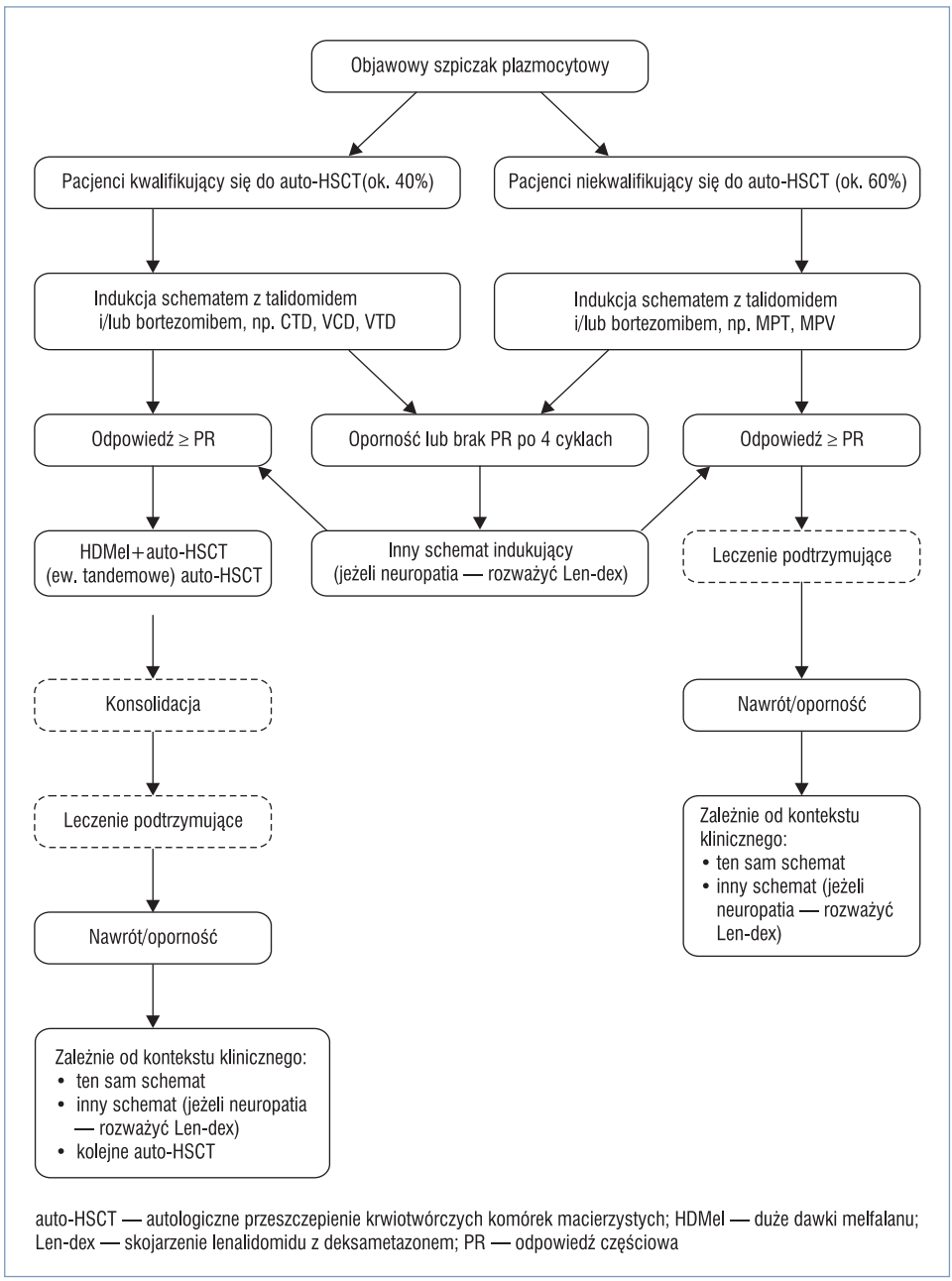
Powszechnie przyjmuje się, że chorzy z bezobjawowym PCM nie wymagają chemioterapii, jednak należy prowadzić uważną obserwację w warunkach poradni hematologicznej, w odstępach 3–6-miesięcznych, w celu monitorowania progresji do postaci objawowej. Wyjątkowo, celowe wydaje się rozważenie wczesnego leczenia u pacjentów, u których obserwuje się szybki wzrost stężenia wolnych łańcuchów lekkich w surowicy, ponieważ może on poprzedzać rozwój niewydolności nerek.

Leczenie należy niezwłocznie rozpocząć u wszystkich pacjentów z objawowym PCM. Algorytm postępowania terapeutycznego przedstawiono na rycinie 9. Podstawową decyzją, jaką należy podjąć przed rozpoczęciem leczenia, jest klasyfikacja chorego do grupy kandydatów do auto-HSCT lub osób niekwalifikujących się do tej procedury. Do kategorii 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) oraz bez poważnych schorzeń towarzyszących, które mogłyby wpłynąć na bezpieczeństwo tej procedury lub spowodować wczesny zgon chorego z innych przyczyn (np. zaawansowany drugi nowotwór). Następnie przeprowadza się terapię indukującą remisję i w kolejnej fazie leczenie HDMel wspomagane auto-HSCT u kandydatów do tej procedury. Inną opcją jest przeprowadzenie „opóźnionego" leczenia HDMel i auto-HSCT w pierwszym nawrocie choroby, co wydaje się równie skuteczne, jednak także w tym przypadku należy zabezpieczyć komórki macierzyste na początku leczenia. Ponadto we współczesnej terapii PCM dominuje tendencja do ciągłego leczenia, obejmującego dodatkowo fazy leczenia konsolidującego (tandemowe auto-HSCT lub dodatkowe cykle chemioterapii po pojedynczym auto-HSCT) i/lub leczenia podtrzymującego. Należy jednak podkreślić, że ze względu na brak wystarczających danych powinny być one traktowane jako możliwa opcja terapii. Następnie, po wystąpieniu kolejnych nawrotów choroby, stosuje się leczenie za pomocą chemioterapii alternatywnych, a także rozważa się przeprowadzenie kolejnego leczenia HDMel i auto-HSCT, a w wybranych przypadkach allo-HSCT. Pacjenci z odosobnionym *plasmocytoma* kostnym są leczeni radioterapią, natomiast u chorych z odosobnionym *plasmocytoma* pozakostnym należy rozważyć radioterapię lub chirurgiczną resekcję guza, w zależności od jego wielkości i umiejscowienia (ryc. 8).

Leczenie indukujące u chorych zakwalifikowanych do terapii HDMel i auto-HSCT

Terapia indukująca w tej grupie chorych ma na celu zredukowanie masy nowotworu przed procedurą wysokodawkowanej chemioterapii. Stosuje się różne schematy chemioterapii, które powinny zawierać lek immunomodulujący (talidomid lub lenalidomid) lub bortezomib, lub leki z obu tych grup, w skojarzeniu z glikokortykosteroidem i ewentualnie innymi konwencjonalnymi chemioterapeutykami. Wydaje się, że najlepszy stosunek skuteczności do toksyczności uzyskuje się, stosując schematy trójlekowe, spośród których najczęściej zalecane są CTD, VCD, PAD i VTD (tab. 23).

Celem leczenia indukującego jest uzyskanie maksymalnie głębokiej odpowiedzi przed etapem mobilizacji komórek krwiotwórczych, przy czym minimum stanowi odpowiedź częściowa (PR, *partial response*). Standardowo podaje się 3–4 cykle indukujące. W przypadku pogłębiającej się odpowiedzi można kontynuować leczenie, nie należy jednak przekraczać liczby 6 cykli indukujących. Natomiast w sytuacji braku PR po 4 cyklach lub progresji w trakcie leczenia należy zmienić schemat leczenia indukującego.



Rycina 9. Zasady postępowania terapeutycznego u chorych z objawowym szpiczakiem plazmocytowym. Etapy zaznaczone linią przerywaną (konsolidacja i podtrzymywanie) są opcjonalne

Tabela 23. Trójlekowe schematy indukujące zalecane u kandydatów do leczenia dużymi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych

	Dawka	Droga podania	Dzień podania	Uwagi
Schemat CTD				
Cyklofosfamid	500 mg/m^2 lub 625 mg/m^2	*i.v.* *p.o*	1.	Cykle podawać co 3 tygodnie, powtórzyć 4 razy
Talidomid	100 mg	*p.o*	*A la longue*	
Deksametazon	20 mg	*p.o*	1.–4., 8.–11.	
Schemat VCD				
Bortezomib (V)	1,3 mg/m^2	*i.v.* (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	*i.v.* *p.o.* *i.v.*	1. 1.–4. 1., 8., 15., 22.	
Deksametazon	40 mg/d. lub 40 mg/d.	*p.o.* *p.o.*	1.–4., 9.–12. 1., 8., 15., 22.	
Schemat PAD				
Bortezomib (V)	1,3 mg/m^2/d.	*i.v.*	1., 4., 8., 11.	Cykle 3-tygodniowe
Doksorubicyna	4,5–9 mg/m^2	*i.v.*	1.–4.	
Deksametazon	20–40 mg/m^2/d.	*p.o.*	1.–4., 8.–11., 15.–18.	
Schemat VTD				
Bortezomib (V)	1,3 mg/m^2/d.	*i.v.*	1., 8., 15., 22.	
Talidomid	100–200 mg/d.	*p.o.*	*A la longue*	
Deksametazon	40 mg/d.	*p.o.*	1., 8., 15., 22.	
Deksametazon	20 mg/d.	*p.o.*	9.–12., 17.–20.	
			1.–4. lub 1., 8., 15., 22.	W pozostałych cyklach

Następnym etapem leczenia jest mobilizacja krwiotwórczych komórek macierzystych. Celem procedury mobilizacji jest uzyskanie ich w optymalnej liczbie 4–6 × 10^6 kom. CD34+/ /kg mc. na jedno przeszczepienie (min. 2 × 10^6 kom. CD34+/kg mc.). Jeżeli udało się zmobilizować odpowiednią liczbę komórek macierzystych i pacjent pozostaje w remisji, należy przeprowadzić procedurę HDMel i auto-HSCT. Jeżeli w wyniku tej procedury pacjent nie osiągnął całkowitej odpowiedzi (CR, *complete response*) i zabezpieczono odpowiednią ilość materiału, można rozważyć ponowne auto-HSCT (tzw. przeszczepienie tandemowe). Jeżeli osiągnięto CR, należy rozważyć leczenie konsolidujące i podtrzymujące remisję lub obserwację do czasu nawrotu.

Tabela 24. Trójlekowe schematy indukujące zalecane u chorych na szpiczaka plazmocytowego niekwalifikujących się do leczenia dużymi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych

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

Leczenie indukujące u pacjentów niekwalifikujących się do terapii HDMel i auto-HSCT

W leczeniu pierwszego rzutu w tej grupie pacjentów należy uwzględnić schematy dwu- lub trójlekowe zawierające lek immunomodulujący albo inhibitor proteasomu. Dotychczasowe wyniki badań randomizowanych III fazy najbardziej przemawiają za wyborem schematu MPV, a w drugiej kolejności MPT (tab. 24). Leczenie należy prowadzić przez okres co najmniej 12–18 miesięcy. W przypadku osiągnięcia CR terapie można zakończyć wcześniej, ale po podaniu 2 dodatkowych cykli jako konsolidacji odpowiedzi. Następnie można prowadzić obserwację lub rozważyć leczenie podtrzymujące, jednak za tym ostatnim przemawia mniej danych niż w przypadku chorych kwalifikujących się do terapii HDMel i auto-HSCT.

Zasadniczo u pacjentów po 65. roku życia w dobrym stanie nie należy ograniczać intensywności terapii, bo może to obniżyć jej skuteczność. Jednak wyjątkiem jest dość liczna grupa chorych po 75. roku życia oraz w wieku 65–75 lat, ale obciążonych licznymi chorobami towarzyszącymi. W tej grupie chorych toksyczność standardowo dawkowanej terapii może przeważyć nad jej potencjalną skutecznością. Z tego względu zaleca się modyfikację dawkowania leków zgodnie z zasadami przedstawionymi w tabeli 25.

Leczenie konsolidujące i podtrzymujące

Aktualnie w leczeniu poremisyjnym u chorych na PCM wyróżnia się 2 dodatkowe fazy: 1) leczenie konsolidujące (krótkotrwałe, o większej intensywności); 2) leczenie podtrzymujące (przewlekłe, o małej intensywności). Leczenie konsolidujące ma na celu dalszą redukcję masy nowotworu i jest zasadniczo stosowane po terapii HDMel i auto-HSCT, natomiast celem leczenia podtrzymującego jest zapobieganie progresji i może ono być stosowane w obu grupach wiekowych.

Tabela 25. Zalecenia dotyczące postępowania u chorych leczonych talidomidem lub bortezomibem w przypadku wystąpienia polineuropatii

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)	Redukcja dawki do 1 mg/m^2	Redukcja dawki do 50% lub wstrzymanie leczenia talidomidem do uzyskania poprawy, następnie 50% poprzedniej dawki
Stopień 2. z dolegliwościami bólowymi lub stopień 3. (niemożność wykonywania codziennych czynności)	Wstrzymanie leczenia do uzyskania poprawy (stopień 1.), następnie dawka 0,7 mg/m^2 podawana tylko raz w tygodniu	Wstrzymanie leczenia do uzyskania poprawy, następnie dawka do 50% dawki wyjściowej
Całkowita utrata czucia z niemożnością wykonywania codziennych czynności	Przerwanie leczenia	Przerwanie leczenia

Obecnie nie ma standardowych zaleceń dotyczących leczenia konsolidującego. W przypadku leczenia podtrzymującego obiecujące wyniki uzyskano ze wszystkimi nowymi lekami (talidomid, bortezomib, lenalidomid). Najlepiej udokumentowana jest korzyść stosowania talidomidu u chorych po terapii HDMel i auto-HSCT, szczególnie u pacjentów, którzy nie osiągnęli CR. Stosowanie talidomidu wiązało się w tym przypadku z wydłużeniem czasu do progresji we wszystkich badaniach randomizowanych i wydłużeniem czasu przeżycia w części badań. Natomiast pomimo wydłużenia czasu do progresji, nie obserwowano wydłużenia czasu przeżycia u chorych niekwalifikujących się do auto-HSCT. Z drugiej strony we wszystkich badaniach obserwowano znaczne odsetki polineuropatii.

Z tego względu leczenie podtrzymujące talidomidem powinno być rozważane przede wszystkim u chorych, którzy nie osiągnęli CR po auto-HSCT i którzy wcześniej dobrze tolerowali ten lek. Zalecane dawkowanie to maksymalnie 100 mg talidomidu na dobę przez okres 6–12 miesięcy, przy czym leczenie należy przerwać w przypadku neurotoksyczności, co zdarza się bardzo często. U chorych poddanych auto-HSCT uzyskano również bardzo obiecujące wyniki leczenia podtrzymującego za pomocą lenalidomidu (50-procentowa redukcja progresji po auto-HSCT) oraz bortezomibu, jednak nie są to jeszcze metody rutynowe.

Leczenie nawrotów i oporności w szpiczaku plazmocytowym

Nawroty PCM i oporność na chemioterapię (brak odpowiedzi lub odpowiedź krótsza niż 6 miesięcy) występują podczas leczenia każdym z dotychczas testowanych nowych leków i schematów chemioterapii, a nowotwór ten pozostaje nadal chorobą nieuleczalną. Optymalne planowanie leczenia nawrotowego/opornego PCM ma więc kluczowe znaczenie dla osiągnięcia maksymalnego czasu i jakości życia chorych. Wybór odpowiedniej strategii leczenia jest znacznie trudniejszy niż w okresie rozpoznania i ulega dalszej komplikacji wraz z kolejnymi nawrotami ze względu na narastającą oporność nowotworu oraz pogarszający się stan pacjenta.

Tabela 26. Kryteria odpowiedzi na leczenie objawowego szpiczaka plazmocytowego według *International Myeloma Working Group*

Remisja całkowita (CR, *complete remission*)	Ujemna immunofiksacja w surowicy i moczu (2 ×) Mniej niż 5% plazmocytów w szpiku Całkowite zniknięcie guzów *plasmocytoma* w tkankach miękkich
Rygorystyczna remisja całkowita (sCR, *stringent CR*)	Jak w CR + oba poniższe warunki: — prawidłowy współczynnik FLC — nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana immunofluorescencją lub immunohistochemicznie (klonalność: proporcja komórek kappa [+]/lambda[+] > 4:1 albo < 1:2, ocena min. 100 plazmocytów)
Bardzo dobra remisja częściowa (VGPR, *very good partial remission*)	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/d.
Remisja częściowa (PR, *partial remission*)	50% redukcji białka M w surowicy Ponad 90-proc. redukcja białka M w 24-godz. zbiórce moczu lub < 200 mg/d. Jeżeli przy rozpoznaniu były obecne guzy *plasmocytoma* w tkankach miękkich, dodatkowo do wymienionych kryteriów wymaga się > 50-proc. redukcji ich rozmiaru
Stabilizacja choroby (SD, *stable disease*)	Niespełnione kryteria CR, VGPR, PR lub progresji choroby (PD)
Progresja choroby (PD, *progressive disease*)	Wymagany przynajmniej jeden 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 białko M nie spadło < 5 g/dl, PD definiuje wzrost o > 1 g/dl — > 25% wzrostu białka M w moczu dobowym, pod warunkiem, że absolutny wzrost wynosi powyżej > 200 mg/d. — gdy brak mierzalnego białka M w surowicy i moczu: > 25% wzrostu różnicy stężeń pomiędzy klonalnym łańcuchem w FLC a łańcuchem nieklonalnym (wartość absolutna wzrostu o ≥ 10 mg/dl) — > 25% wzrostu odsetka plazmocytów w szpiku (absolutny % wzrostu > 10%) — nowe zmiany kostne lub *plasmocytoma* 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 — wolne łańcuchy lekkie

Leczenie nawrotu należy rozpocząć dopiero wtedy, gdy zostaną spełnione kryteria progresji choroby (tab. 26), a w praktyce, gdy wystąpi nawrót kliniczny, czyli ponownie objawy PCM. Wyjątkowo, wcześniejsze leczenie należy rozważyć również w okresie nawrotu bezobjawowego

(biochemicznego), gdy obserwuje się podwojenie stężenia białka M w czasie krótszym niż 2 miesiące lub występuje wysokie bądź szybko narastające stężenie wolnych łańcuchów lekkich, które zwiększa ryzyko niewydolności nerek.

Wybór schematu terapii jest trudny i powinien uwzględniać: wiek i stan kliniczny chorego, wywiad dotyczący chorób współistniejących i powikłań związanych z poprzednio stosowanymi lekami, głębokość i długość odpowiedzi po każdym z wcześniej stosowanych schematów, a także decyzje chorego (np. co do intensywności, a więc ryzyka planowanego leczenia). Możliwości terapeutyczne w nawrotowym/opornym PCM obejmują:

— badania kliniczne z nowym lekiem — zalecane w każdej sytuacji;
— powtórzenie leczenia ostatnio stosowanym schematem — zalecane, gdy odpowiedź utrzymywała się co najmniej 6, a najlepiej 12–18 miesięcy (zależnie od liczby nawrotów);
— zastosowanie innego schematu terapeutycznego lub rozszerzenie stosowanego poprzednio schematu o kolejny lek/leki o innym mechanizmie działania (np. bortezomib po leku immunomodulującym) — zalecane zawsze, gdy odpowiedź na poprzednio stosowany schemat trwała poniżej 6 miesięcy (oporność) i jako opcja, gdy odpowiedź utrzymywała się dłużej;
— kolejne leczenie HDMel i auto-HSCT — zalecane, gdy remisja po poprzedniej takiej procedurze utrzymywała się co najmniej 24 miesiące;
— allo-HSCT z pełnym lub zredukowanym kondycjonowaniem, które nadal jest uważane za terapię eksperymentalną — zalecane u młodszych chorych z negatywnymi czynnikami rokowniczymi i złą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie;
— postępowanie paliatywne (radioterapia lub długotrwałe stosowanie małych dawek cyklofosfamidu z prednizonem) — zalecane po wyczerpaniu innych opcji leczenia i/lub u chorych z wysokim ryzykiem powikłań.

Zasadniczo, jeżeli w pierwszej linii stosowano schemat oparty na talidomidzie i nie ma podstaw do powtórzenia tej terapii, uzasadnionym wyborem w drugiej linii jest schemat zawierający bortezomib, a w przypadku kolejnego nawrotu — schemat zawierający lenalidomid. Leczeniem z wyboru szpiczaka plazmocytowego opornego/nawrotowego z polineuropatią jest skojarzenie lenalidomidu z deksametazonem (schemat Len-dex). Opcją terapeutyczną są również schematy zawierające bendamustynę. W przypadku wytworzenia się oporności na bortezomib i lenalidomid należy rozważyć możliwość leczenia niedawno zarejestrowanymi nowymi lekami, to jest inhibitorem proteasomu II generacji — karfilzomibem — oraz nowym lekiem immunomodulującym — pomalidomidem.

Szczególne sytuacje kliniczne

Niewydolność nerek

Niewydolność nerek dotyczy około 20% chorych z nowym rozpoznaniem PCM i około 50% pacjentów w ciągu całego przebiegu klinicznego choroby. Z tego względu podstawowe znaczenie ma zapobieganie temu powikłaniu poprzez:

— długotrwałe utrzymywanie dużej diurezy;
— unikanie stosowania leków nefrotoksycznych, w tym antybiotyków aminoglikozydowych, jodowych środków kontrastowych, niesteroidowych leków przeciwzapalnych;
— zapobieganie hiperurykemii i dyselektrolitemii oraz ich leczenie;
— zapobieganie zakażeniom układu moczowego i ich leczenie.

W sytuacji gdy u chorego w okresie rozpoznania lub nawrotu PCM stwierdzono niewydolność nerek, oprócz leczenia objawowego kluczową rolę odgrywa szybkie włączenie terapii przeciwszpiczakowej. Celem jest zahamowanie produkcji wybitnie nefrotoksycznych

łańcuchów lekkich, co może ograniczyć postęp niewydolności i spowodować poprawę funkcji nerek. Podstawą każdej terapii w tej sytuacji klinicznej powinny być duże dawki deksametazonu. Schematem, który dotychczas wykazał najszybsze działanie i największą skuteczność w tym powikłaniu, a zatem powinien być traktowany jako leczenie z wyboru, jest skojarzenie deksametazonu z bortezomibem (VD). Możliwe jest również podanie schematu CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon), przy czym dawkowanie cyklofosfamidu należy dostosować do poziomu filtracji kłębuszkowej. Podczas leczenia takich chorych równie istotne jest unikanie leków i procedur nefrotoksycznych, na przykład bisfosfonianów [przeciwwskazane u chorych ze wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) < 30 ml/min], oraz zachowanie odpowiedniej podaży płynów i diurezy.

Polineuropatia

Polineuropatia występuje u około 13% chorych w okresie rozpoznania PCM oraz u około 81% pacjentów z nawrotową/oporną postacią choroby. Obecnie największym problemem klinicznym jest polineuropatia polekowa, wywołana głównie stosowaniem talidomidu i bortezomibu. Polineuropatia zależna od tych leków ma charakter toksycznej neuropatii aksonalnej, cechującej się przede wszystkim uszkodzeniem włókien czuciowych, co ujawnia się zespołem symptomów w postaci parestezji i kurczów mięśniowych. Dominującymi objawami są parestezje i dolegliwości bólowe z przewagą zmian w kończynach dolnych. Polineuropatia wywołana bortezomibem jest odwracalna u istotnego odsetka pacjentów, natomiast polineuropatia potalidomidowa ma zazwyczaj charakter nieodwracalny. W postępowaniu najistotniejsze znaczenie ma profilaktyka, w tym unikanie leków charakteryzujących się neurotoksycznością (talidomid, bortezomib, winkrystyna) u chorych z polineuropatią w stopniu 2. i większym przy rozpoznaniu. W przypadku gdy objawy polineuropatii pojawiają się podczas leczenia talidomidem lub bortezomibem, należy zmodyfikować dawkowanie zgodnie z charakterystyką produktu, a gdy takie postępowanie nie przynosi efektu, odstawić lek. Istotne jest odpowiednie podejmowanie decyzji o redukcji dawki lub odstawieniu leku (tab. 25), ponieważ leczenie polineuropatii jest wyłącznie objawowe i mało skuteczne, a powikłanie to może znacznie pogorszyć jakość życia chorego. Leczeniem z wyboru opornego/nawrotowego PCM przebiegającego z polineuropatią jest skojarzenie lenalidomidu z deksametazonem (schemat Len-dex). Alternatywą dla takiego leczenia są schematy zawierające bendamustynę, która jest również lekiem zarejestrowanym w tym wskazaniu.

Powikłania zakrzepowo-zatorowe

Ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym zagrażającej życiu zatorowości płucnej, jest u chorych na PCM znacznie zwiększone, co wynika zarówno z samej biologii choroby, obecności niezależnych czynników ryzyka, jak i stosowanej terapii. Jednak szczególnie istotne zagrożenie takimi powikłaniami dotyczy pacjentów leczonych talidomidem lub lenalidomidem, gdy leki te są kojarzone ze steroidoterapią i/lub polichemioterapią. Co istotne, powikłania zakrzepowo-zatorowe są najczęstsze w pierwszych miesiącach leczenia pacjentów z nowym rozpoznaniem PCM. W celu wyboru odpowiedniej metody profilaktyki przeciwzakrzepowej przed rozpoczęciem chemioterapii należy dokonać oceny współistniejących czynników ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, do których należą między innymi: zaawansowany wiek, otyłość, zakrzepica żylna w przeszłości, leczenie czynnikami stymulującymi erytropoezę, odwodnienie, niewydolność nerek, długotrwałe unieruchomienie, choroby towarzyszące (cukrzyca, infekcje, niewydolność serca). Następnie, jako profilaktykę

powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów leczonych skojarzoną terapią zawierającą lenalidomid lub talidomid, należy zastosować odpowiednio:

— u pacjentów z nie więcej niż 1 czynnikiem ryzyka — kwas acetylosalicylowy w dawce 75–150 mg/dobę doustnie;
— u pozostałych chorych — heparynę drobnocząsteczkową podskórnie w dawce odpowiadającej 40 mg/dobę enoksyparyny lub alternatywnie można podawać doustny antykoagulant w dawce terapeutycznej (docelowe INR w granicach 2–3).

Jeśli mimo profilaktyki u pacjenta z PCM wystąpi powikłanie zakrzepowo-zatorowe, jego leczenie należy prowadzić standardowo (patrz rozdział *Powikłania zakrzepowo-zatorowe w chorobach nowotworowych*, tom I).

Powikłania kostne

Występowanie powikłań kostnych w przebiegu PCM wpływa negatywnie na czas i jakość życia chorych. Istnieją ograniczone możliwości leczenia dokonanych zmian kostnych. W przypadku złamań kompresyjnych kręgów należy rozważyć kyfoplastykę lub wertebroplastykę po konsultacji ortopedycznej. Dodatkową opcją leczenia powikłań kostnych jest radioterapia, zalecana szczególnie w przypadku umiejscowionego bólu kostnego. Radioterapia może powodować u części chorych całkowite ustąpienie objawów, w tym głównie bólu, zaburzeń neurologicznych lub wyczuwalnego guza typu *plasmocytoma*. Największe znaczenie w zapobieganiu nowym powikłaniom kostnym ma odpowiednio szybko rozpoczęta skuteczna chemioterapia. Wszystkie stosowane leki przeciwnowotworowe pośrednio lub bezpośrednio hamują nadmierną aktywność osteoklastów w PCM, natomiast dla bortezomibu wykazano dodatkowy efekt stymulacji osteoblastów. Oprócz chemioterapii najbardziej udokumentowane działanie profilaktyczne w stosunku do powikłań kostnych mają leki z grupy bisfosfonianów. Zaleca się rozpoczęcie leczenia bisfosfonianami dożylnymi (kwas zolendronowy, pamidronat) u wszystkich chorych z PCM, u których stosuje się chemioterapię. Lekiem z wyboru powinien być kwas zolendronowy, ponieważ w ostatnich badaniach wykazano, że może on również niezależnie wydłużać czas życia chorych. Kwas pamidronowy powoduje porównywalną redukcję powikłań kostnych. Natomiast kwas klodronianowy powinien być stosowany tylko wtedy, gdy nie ma możliwości leczenia dożylnego. Podczas terapii bisfosfonianami dożylnymi zaleca się doustną substytucję wapnia i witaminy D, natomiast w przypadku kwasu klodronianowego takie postępowanie prawdopodobnie może zmniejszać wchłanianie leku. W związku z możliwością wystąpienia powikłań, w tym szczególnie niewydolności nerek, hipokalcemii i martwicy kości szczękowej, w okresie leczenia bisfosfonianami wskazane jest monitorowanie funkcji nerek i stężenia wapnia w surowicy, przestrzeganie higieny jamy ustnej oraz unikanie większych zabiegów dentystycznych. Jeżeli istnieje konieczność wykonania inwazyjnego zabiegu stomatologicznego, należy wstrzymać terapię bisfosfonianami na 2 miesiące przed i wdrożyć ponownie 2 miesiące po takiej procedurze. Czas trwania leczenia bisfosfonianami nie jest dokładnie ustalony, ale najczęściej przyjmuje się okres 2 lat z możliwością przedłużenia. W sytuacji nawrotu PCM należy ponownie rozpocząć podawanie tych leków.

Hiperkalcemia

Ze względu na obecne u większości chorych cechy resorpcji kości PCM jest nowotworem o szczególnie dużym ryzyku hiperkalcemii, która może wystąpić aż u 20–40% osób. Z tego względu konieczne jest monitorowanie stężenia wapnia w surowicy, szczególnie podczas rozpoznania i kolejnych nawrotów, oraz zwrócenie uwagi na objawy mogące sugerować

hiperkalcemię, na przykład pogorszenie kontaktu z chorym lub depresję. W leczeniu ostrej hiperkalcemii podstawowe znaczenie mają:
— nawodnienie chorego i forsowanie diurezy za pomocą furosemidu;
— podanie bisfosfonianu dożylnego, jeżeli nie występuje ciężka niewydolność nerek;
— glikokortykosteroidoterapia;
— ewentualnie dołączenie kalcytoniny;
— dializoterapia, jeżeli nie uzyskano zamierzonego efektu za pomocą innych metod.

Rokowanie

Objawowy PCM jest nadal traktowany jako choroba nieuleczalna. Dzięki wprowadzeniu do terapii leków z grupy inhibitorów proteasomu i leków immunomodulujących w ostatniej dekadzie uzyskano podwojenie mediany czasu życia chorych, która obecnie kształtuje się na poziomie 5–7 lat. Należy jednak wziąć pod uwagę, że poprawa rokowania dotyczy przede wszystkim chorych z grupy standardowego ryzyka.

Choroby depozytowe monoklonalnych immunoglobulin

Choroby depozytowe monoklonalnych immunoglobulin są rzadko występującymi nowotworami układu chłonnego przebiegającymi z odkładaniem się pozakomórkowo w tkankach monoklonalnych immunoglobulin lub ich fragmentów, które są produkowane przez klon nowotworowych plazmocytów. Zalicza się do nich przede wszystkim amyloidozę pierwotną oraz rzadziej występujące choroby depozytowe łańcuchów lekkich (LCDD, *light-chain deposition disease*), łańcuchów lekkich i ciężkich (LHCDD, *light and heavy chain deposition disease*) oraz łańcuchów ciężkich (HCDD, *heavy chain deposition disease*). Ponieważ większość przypadków amyloidozy pierwotnej dotyczy łańcuchów lekkich immunoglobulin, często stosuje się również termin „amyloidoza AL" (*antibody light-chain*).

Amyloidoza pierwotna charakteryzuje się produkcją przez patologiczne plazmocyty monoklonalnych immunoglobulin lub ich fragmentów, które odkładają się pozakomórkowo w tkankach w formie nierozpuszczalnej białkowej struktury beta, nazywanej amyloidem. Złogi amyloidu powodują postępujące niewydolności różnych narządów, które odpowiadają za zróżnicowane objawy amyloidozy i bezpośrednio lub pośrednio przyczyniają się do zgonu chorych z tym rozpoznaniem. Klon plazmocytowy jest zazwyczaj niewielki, ale w części przypadków spełnia kryteria rozpoznania innego nowotworu plazmocytowego, najczęściej PCM. Taką postać amyloidozy określa się jako amyloidozę związaną z PCM, natomiast określenie „amyloidoza wtórna" dotyczy amyloidoz towarzyszących innym chorobom.

Epidemiologia

Zachorowalność na amyloidozę pierwotną ocenia się na około 1 przypadek na 100 000 osób rocznie, jednak prawdopodobnie jednostka ta pozostaje nierozpoznana u znacznej części chorych. Mediana wieku zachorowania wynosi 64 lata, przy czym tylko u 5% pacjentów choroba jest diagnozowana przed 40. rokiem życia. Mężczyźni chorują około 2-krotnie częściej niż kobiety.

Etiopatogeneza

Podobnie jak w przypadku innych nowotworów wywodzących się z komórki plazmatycznej, etiologia amyloidozy nie została wyjaśniona. W patogenezie rolę odgrywa rozrost klonalnych

komórek plazmatycznych produkujących patologiczne białko immunoglobulinowe. Z reguły klon plazmocytowy zajmuje poniżej 10% komórek szpiku, nie upośledzając istotnie jego funkcji, a tylko w około 20% przypadków rozpoznaje się amyloidozę towarzyszącą PCM. Objawy choroby wynikają z odkładania się w tkankach amyloidu, który jest nierozpuszczalną strukturą białkową typu beta (struktura pofałdowanej kartki) uformowaną przez nierozgałęzione włókienka zbudowane z fragmentów monoklonalnych immunoglobulin wraz z niewłókienkową składową P amyloidu (SAP) i glikozaminoglikanami tkanki łącznej. Amyloid może być odkładany w sposób uogólniony (amyloidoza układowa) lub lokalnie (amyloidoza miejscowa).

O zdolności do tworzenia amyloidu decydują prawdopodobnie właściwości fizykochemiczne określonych łańcuchów lekkich immunoglobulin zależne od ich sekwencji aminokwasowej. Świadczy o tym fakt, że amyloidoza spowodowana monoklonalnymi łańcuchami klasy lambda występuje 2-krotnie częściej niż kappa, a ponadto znacznie częstszym prekursorem amyloidu są łańcuchy lekkie zawierające produkt genu V lambda 6. Włókna amyloidowe odkładają się pozakomórkowo w tkankach, głównie nerek, serca, wątroby i śledziony.

Obraz kliniczny

Amyloidoza pierwotna może dawać różne obrazy kliniczne, a dominujące objawy zależą od rodzaju zajętych narządów. Do najczęstszych objawów można zaliczyć: niewyjaśnioną utratę masy ciała i osłabienie, niedociśnienie ortostatyczne, zespół nerczycowy (28%), zespół cieśni nadgarstka (21%), wylewy okołooczodołowe (tzw. krwiaki okularowe; 15% chorych), polineuropatię obwodową lub autonomiczną (17%), krwawienia (20%), objawy zastoinowej niewydolności serca, w tym obrzęki (17%), bóle kostne (5%), zespół złego wchłaniania (5%). W badaniu przedmiotowym dość często można stwierdzić hepatomegalię (28%) lub powiększenie języka (10%).

Często właściwe rozpoznanie stawiane jest późno ze względu na heterogenność i nieswoistość objawów choroby. Podejrzenie amyloidozy należy brać pod uwagę w przypadku wystąpienia bez uchwytnej przyczyny takich stanów chorobowych, jak zespół nerczycowy, kardiomiopatia przerostowa, hepatomegalia czy polineuropatia. O diagnostyce w kierunku amyloidozy nie należy również zapominać u chorych z rozpoznaniem PCM lub innej dyskrazji plazmocytów, którzy wykazują nietypowe dla tych patologii objawy niewydolności narządowych.

Rozpoznanie

Podstawą rozpoznania amyloidozy jest stwierdzenie amyloidu w badaniu histopatologicznym materiału z biopsji tkankowej. Obecność amyloidu potwierdza barwienie preparatu czerwienią Kongo, które powinno wykazać charakterystyczną zieloną dwójłomność w świetle spolaryzowanym. Materiał do badania uzyskuje się najczęściej za pomocą pobrania wycinka podskórnej tkanki tłuszczowej jamy brzusznej, trepanobiopsji szpiku lub biopsji innego zajętego narządu.

W celu różnicowania z innymi rodzajami amyloidoz niezbędne jest potwierdzenie w badaniu immunohistochemicznym, że złogi amyloidu składają się z fragmentów monoklonalnych łańcuchów lekkich immunoglobulin. Dodatkowo należy przeprowadzić badania diagnostyczne w kierunku obecności białka M w surowicy i moczu oraz ocenę nacieku plazmocytowego szpiku (biopsję aspiracyjną i trepanobiopsję szpiku). W celu identyfikacji białka M konieczne jest wykonanie immunofiksacji surowicy i moczu, ponieważ elektroforeza (proteinogram) daje negatywne wyniki w prawie 50% przypadków. Najlepszym narzędziem diagnostycznym

w tej chorobie stała się metoda sFLC, która pozwala na wykazanie nieprawidłowości stężenia wolnych łańcuchów lambda, kappa lub ich proporcji u ponad 99% chorych na amyloidozę. Metoda ta jest również bardzo przydatna do monitorowania odpowiedzi hematologicznej. Należy jednak zwrócić uwagę, że wolne łańcuchy lekkie są wydalane przez nerki, a więc w przypadku niewydolności nerek ich stężenia są zawyżone. Z tego względu najlepszym parametrem do monitorowania odpowiedzi jest stosunek lambda/kappa.

Po potwierdzeniu rozpoznania należy przeprowadzić badania w celu oceny zajęcia poszczególnych narządów. Istotną częścią diagnostyki chorych na amyloidozę jest ocena zajęcia narządów wewnętrznych w chwili rozpoznania, w tym przede wszystkim serca. Zajęcie mięśnia sercowego uważa się za najważniejszy czynnik złego rokowania, ponieważ niewydolność mięśnia sercowego i zaburzenia rytmu serca stanowią najczęstsze przyczyny zgonów chorych na amyloidozę pierwotną. Do rekomendowanych badań oceniających zajęcie serca przez amyloid należą: badanie echokardiograficzne, w którym stwierdzany jest przerost lewej komory serca, elektrokardiogram, w którym można obserwować niski woltaż zespołów QRS, oraz badania biochemiczne, takie jak ocena stężenia troponiny T lub I, lub N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBN).

Różnicowanie

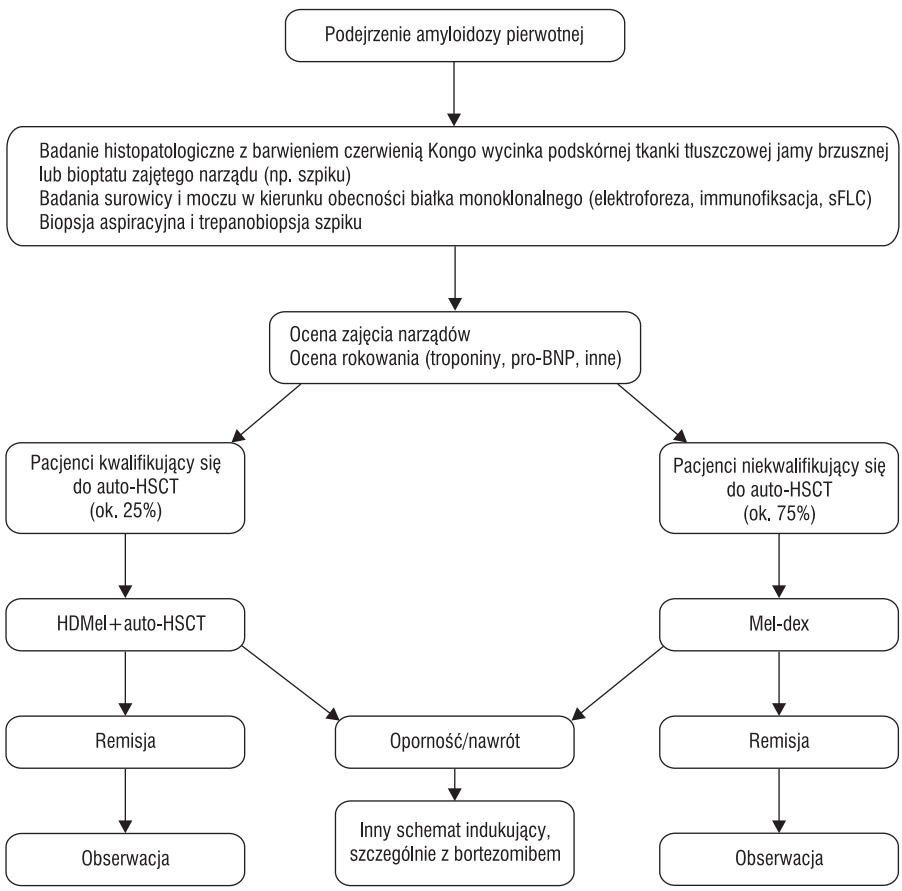
Głównymi stanami chorobowymi, z którymi należy różnicować amyloidozę pierwotną, są amyloidozy wtórne. Pierwotna układowa amyloidoza AL jest najczęstszą postacią amyloidozy i stanowi ponad 80% rozpoznań. Do najczęstszych wtórnych amyloidoz należy postać wrodzona i starcza amyloidozy z odkładania transtyretyny. W przypadkach wątpliwych do różnicowania konieczne jest mało dostępne typowanie amyloidu. Należy również rozważyć inne choroby depozytowe immunoglobulin, jednak nie powinny one powodować charakterystycznej dla amyloidozy dwójłomności w świetle spolaryzowanym po barwieniu czerwienią Kongo.

Leczenie

Ponieważ nie opracowano dotychczas skutecznych metod usuwania złogów amyloidu, celem dostępnych terapii amyloidozy jest szybkie ograniczenie liczby prekursorów amyloidu, osiągane dzięki niszczeniu klonu plazmocytowego za pomocą chemioterapii. W rzadkich przypadkach, gdy za układową amyloidozę odpowiada pojedynczy guz typu *plasmocytoma*, stosuje się miejscową radioterapię lub zabieg chirurgiczny.

Zasadniczo stosuje się schematy chemioterapii identyczne lub podobne do opracowanych dla PCM, jednak u chorych na amyloidozę wiążą się one z większym ryzykiem powikłań. Z uwagi na brak wystarczających danych dotyczących wyboru optymalnego postępowania pierwszego rzutu zaleca się włączenie pacjenta do badania klinicznego. Standardowe strategie terapii pierwszej linii obejmują przede wszystkim różne schematy chemioterapii zawierające melfalan, często w skojarzeniu ze steroidami. Dawkowanie melfalanu uzależnia się od stanu klinicznego pacjenta i rodzaju oraz liczby zajętych narządów, a także innych czynników wpływających na ryzyko toksyczności. Decyzja o wyborze terapii pierwszej linii musi być poprzedzona szczegółową analizą ryzyka wczesnej umieralności, w tym szczególnie oceną stopnia zajęcia i wydolności mięśnia sercowego. Wskaźniki uszkodzenia mięśnia sercowego, w tym stężenia troponin T lub I oraz NT-proBNP, mogą być bardzo przydatne do oceny ryzyka kardiologicznego.

Preferowaną metodą leczenia u chorych z grupy niskiego ryzyka powikłań jest stosowanie HDMel i auto-HSCT, które pozwala na uzyskanie najwyższego odsetka odpowiedzi oraz najdłuższego czasu trwania remisji i prawdopodobnie czasu przeżycia chorych. W grupie pośredniego ryzyka (ok. 65% chorych) za leczenie z wyboru uważa się obecnie skojarzenie melfalanu z deksametazonem (schemat Mel-dex). Często stosowany jest też schemat CTD, jednak należy pamiętać, że talidomid wiąże się z dużym ryzykiem toksyczności w porównaniu z leczeniem PCM. Natomiast u chorych z grupy największego ryzyka toksyczności leczeniem z wyboru jest klasyczny schemat MP, ewentualnie zredukowane schematy Mel-Dex lub CTD. Jeżeli nie wystąpią działania niepożądane i obserwuje się poprawę narządową, terapia jest prowadzona przez okres 1–2 lat (ryc. 10).



auto-HSCT — autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; FLC — wolne łańcuchy lekkie; HDMel — duże dawki melfalanu; Mel-dex — skojarzenie melfalanu z deksametazonem; pro-BNP — propeptyd natriuretyczny typu B

Rycina 10. Algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych z podejrzeniem amyloidozy pierwotnej

Tabela 27. Kryteria odpowiedzi na leczenie pierwotnej amyloidozy układowej

Rodzaj odpowiedzi	Kryteria
Odpowiedź hematologiczna	
Całkowita odpowiedź (CR, *complete response*)	Negatywna immunofiksacja surowicy i moczu, wolne lekkie łańcuchy lambda/kappa w normie, normalny szpik kostny
Bardzo dobra remisja częściowa (VGPR, *very good partial remission*)	dFLC < 40 mg/dl
Częściowa odpowiedź (PR, *partial remission*)	dFLC obniżone o ≥ 50%
Brak odpowiedzi	Inne
Progresja choroby (PD, *progressive disease*)	W przypadku uzyskania CR: stwierdzenie obecności białka M lub nieprawidłowy stosunek FLC (stężenie łańcucha lekkiego musi ulec podwojeniu) W przypadku uzyskania PR: co najmniej 50-proc. zwiększenie stężenia białka M w surowicy do > 0,5 g/dl lub 50-proc. zwiększenie stężenia białka monoklonalnego w moczu do > 200 mg/d. (widoczny pik białka M) Zwiększenie stężenia FLC o 50% i do > 100 mg/l
Odpowiedź narządowa	
Nerki	Zmniejszenie o 50% dobowego wydalania białka w moczu (najmniej 0,5 g/d.), w przypadkach gdy przed leczeniem wydalanie białka w moczu było > 0,5 g/d. Stężenie kreatyniny w surowicy i klirens kreatyniny nie uległy pogorszeniu o więcej niż 25% w stosunku do wartości wyjściowych
Serce	Zmniejszenie stężenia NT-proBNP o > 30% i > 300 ng/l u chorych z wyjściowym stężeniem NT-proBNP > 650 ng/l lub poprawa kliniczna o 2 klasy NYHA u chorych z wyjściową klasą NYHA 3 lub 4
Wątroba	Zmniejszenie o 50% nieprawidłowego stężenia fosfatazy zasadowej. Zmniejszenie wielkości wątroby w badaniu obrazowym o co najmniej 2 cm

FLC — wolne łańcuchy lekkie; NT-proBNP — N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B; NYHA — *New York Heart Association*

W przypadku nawrotu lub progresji choroby najbardziej zasadne wydaje się zastosowanie schematów zawierających nowe leki (talidomid, lenalidomid lub bortezomib), szczególnie jeśli pacjent nie otrzymał ich w pierwszej linii terapii.

Kryteria odpowiedzi na leczenie i monitorowanie przebiegu choroby

Ocena odpowiedzi na leczenie jest trudna ze względu na różną liczbę i rodzaj zajętych narządów lub układów. Złogi amyloidu pozostają w dynamicznej równowadze między odkładaniem się nowego materiału a powolną resorpcją, a więc chemioterapia może prowadzić nie tylko do zahamowania postępu amyloidozy, ale czasami również do regresji zmian narządowych. Odpowiedź na leczenie można podzielić na: 1) odpowiedź hematologiczną (stopień redukcji klonu plazmocytowego); 2) odpowiedź narządową (stopień uszkodzenia poszczególnych narządów) (tab. 27).

Rokowanie

Mediana całkowitego przeżycia w amyloidozie pierwotnej wynosi około 2 lata od momentu rozpoznania. W wyselekcjonowanych grupach pacjentów, u których nie obserwowano zajęcia serca i u których osiągnięto remisję hematologiczną, rokowanie jest lepsze.

Szczególne sytuacje kliniczne

Miejscowe postaci amyloidozy pierwotnej dotyczą najczęściej dróg oddechowych, dróg moczowo-płciowych, przewodu pokarmowego lub skóry. Wydaje się, że ograniczone postaci rzadko ulegają progresji do formy układowej, dlatego systemowa chemioterapia nie jest wskazana. W sytuacji gdy udaje się zlokalizować nacieki plazmocytowe produkujące łańcuchy lekkie, można zastosować miejscową radioterapię. W przypadku amyloidozy dróg moczowo-płciowych należy rozważyć chirurgiczną resekcję złogów amyloidu, ponieważ wiążą się one z ryzykiem krwawień.

Zalecane piśmiennictwo

Abdelkefi A., Ladeb S., Torjman L. i wsp. Single autologous stem cell transplantation followed by maintenance therapy with thalidomide is superior to double autologous transplantation in multiple myeloma: results of a multicenter randomized clinical trial. *Blood* 2008; 111: 1805–1810.

Adamczyk-Cioch M. Rola przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytowego. *Hematologia* 2011; 2: 131–139.

Bird J.M., Owen R.G., D'Sa S. i wsp. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *Br. J. Haematol.* 2011; 154: 32–75.

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.

Czyż J., Warzocha K. Szpiczak plazmocytowy — zasady postępowania w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii. *Hematologia* 2012; 3: 255–266.

Dimopoulos M.A., Rosinol L., Blade J. i wsp. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22: 1485–1493.

Dmoszyńska A., Walter-Croneck A., Usnarska-Zubkiewicz L. i wsp. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytowego oraz innych dyskrazji plazmocytowych na rok 2013. *Acta Hematol. Pol.* 2013; 44.

Jamroziak K. Rola leczenia podtrzymującego w terapii szpiczaka plazmocytowego. *Hematologia* 2011; 3: 256–265.

Jamroziak K. Terapia nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytowego. *Hematologia* 2011; 2: 116–130.

Kumar S.K., Mikhael J.R., Buadi F.K. i wsp. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines. *Mayo Clin. Proc.* 2009; 84: 1095–1110.

Kyle R.A., Rajkumar S.V. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23: 3–9.

Lokhorst H., Einsele H., Vesole D. i wsp. International Myeloma Working Group consensus statement regarding the current status of allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 4521–4530.

National Comprehensive Cancer Network. Multiple Myeloma (Version 1.2013). www.nccn.org. Dostęp: 7/03/2013.

National Comprehensive Cancer Network. Systemic Light Chain Amyloidosis (Version 1.2013). www.nccn.org. Dostęp: 7/03/2013.

Palumbo A., Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A. i wsp. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008; 22: 414–423.

Piechnik A., Giannopoulos K. Mechanizmy działania leków immunomodulujących w szpiczaku plazmocytowym. *Hematologia* 2011; 2: 105–115.

Smith A., Wisloff F., Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br. J. Haematol.* 2006; 132: 410–451.

Swerdlow S., Campo E., Harris N. i wsp. (red.). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon 2008.