

2.9. Szpiczak plazmocytowy

Krzysztof Jamroziak

2.9.1. Wprowadzenie

Szpiczak plazmocytowy (PCM, *plasma cell myeloma*) jest najczęstszym nowotworem wywodzącym się z komórek plazmatycznych. Inne rzadsze choroby z tej grupy to: odosobniony guz plazmocytowy (*plasmacytoma*) kostny lub pozakostny, pierwotna białaczka plazmocytowa, układowa amyloidoza łańcuchów lekkich (amyloidoza AL [AL, *antibody light-chain*]) oraz zespół POEMS (*polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, skin changes* — polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, białko M, zmiany skórne) [1, 2]. Do bezobjawowych stadiów prekursorowych PCM należą gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (MGUS, *monoclonal gammopathy of undermined significance*) oraz szpiczak tłący się (SMM, *smouldering multiple myeloma*) [2].

Główne objawy kliniczne PCM są konsekwencją naciekania szpiku kostnego lub innych tkanek przez klonalne plazmocyty, produkcji monoklonalnego białka immunoglobulinowego (tzw. białka M) oraz uwalniania cytokin stymulujących osteolizę [2]. Przebieg kliniczny PCM charakteryzuje się naprzemiennymi okresami remisji uzyskiwanymi za pomocą chemioterapii i nawrotów. Mimo wrażliwości klonalnych plazmocytołów na wiele różnych leków cytotoksycznych uzyskiwane odpowiedzi mają charakter przejściowy i są coraz krótsze w kolejnych liniach leczenia. Z tego powodu PCM pozostaje nowotworem nieuleczalnym u znacznej większości chorych [2].

Ostatnio obserwuje się jednak szybką ewolucję diagnostyki i terapii PCM, która skutkuje systematyczną poprawą rokowania. Wprowadzenie nowych skutecznych metod leczenia spowodowało co najmniej 2-krotne przedłużenie całkowitego czasu przeżycia (OS, *overall survival*) chorych z tym rozpoznaniem w ostatniej dekadzie, a rejestracja 6 nowych leków stosowanych w terapii PCM w latach 2012–2016 (karfilzomib, pomalidomid,

iksazomib, panobinostat, elotuzumab, daratumumab) z dużym prawdopodobieństwem przyczyni się do dalszej poprawy. Szybki postęp wiedzy o biologii PCM i ewolucja metod diagnostycznych i leczniczych były powodem dokonania przez Międzynarodową Grupę ds. Szpiczaka (IMWG, *International Myeloma Working Group*) w ostatnich kilku latach aktualizacji kryteriów diagnostycznych PCM [2], kryteriów oceny zaawansowania i rokowania [3] oraz wytycznych dotyczących oceny odpowiedzi na leczenie z uwzględnieniem minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*) [4].

2.9.2. Epidemiologia

Szpiczak plazmocytowy stanowi około 1% wszystkich nowotworów występujących u ludzi oraz 10–15% nowotworów hematologicznych. Współczynnik zachorowalności na PCM w Europie wynosi 5,5/100 000 osób rocznie [1, 2]. W Polsce według danych rejestrowych stwierdza się ponad 1500 nowych zachorowań na PCM rocznie, jednak liczba ta jest prawdopodobnie niedoszacowana. Choroba dotyczy głównie osób starszych z medianą wieku rozpoznania 65–70 lat. Zachorowania poniżej 50. roku życia stanowią mniej niż 10% wszystkich przypadków. Ryzyko wystąpienia PCM jest około 1,2–1,5-krotnie większe u mężczyzn [1, 2].

Szpiczak plazmocytowy obejmuje zdecydowaną większość zachorowań na nowotwory plazmocytowe. Pozostałe choroby z tej grupy są rzadsze, przy czym SMM stanowi 8–14% rozpoznań, odosobnione guzy plazmocytowe 3–5%, a pierwotna białaczka plazmocytoza 2–5%. Gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu dotyczy około 3% osób powyżej 50. roku życia [1, 2].

2.9.3. Patogeneza

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 prawie 4-krotnie wyższe [1, 2].

Typowy rozwój tego nowotworu polega na stopniowej ewolucji od wczesnego i bezobjawowego stadium MGUS, przez objawowego PCM, do końcowej, występującej tylko u części chorych fazy białaczki plazmocytozowej [2, 5]. Wstępny etap patogenezy 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 plazmocytoz. Następnie, przy udziale translokacji obejmujących różne onkogeny i sekwencje wzmacniające ekspresję w obrębie genów łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IgH), rozwija się MGUS. Drugą, alternatywną do translokacji z udziałem genów IgH drogą transformacji nowotworowej jest wytworzenie kariotypu hyperdiploidalnego; mechanizm transformacji nie jest w tym przypadku poznany. Prawdopodobnie MGUS poprzedza wystąpienie PCM u wszystkich chorych, jednak ze względu na brak objawów klinicznych najczęściej pozostaje nierozpoznana [2, 5].

Już w bardzo wczesnym stadium rozwoju nowotworu plazmocytoowego obserwuje się zróżnicowanie na poziomie subklonalnym, któremu odpowiadają różnice w profilu mutacji somatycznych w poszczególnych populacjach komórek nowotworowych [6]. Analiza mutacji somatycznych występujących w różnych układach i z odmienną częstością u pacjentów z MGUS, SMM i PCM wskazuje, że w procesie rozwoju i progresji PCM dochodzi do zaburzeń na różnych poziomach, które jednak powodują deregulację wspólnych szlaków sygnałowych w komórce nowotworowej [5, 6]. Przykładem może być stwierdzanie częstych mutacji w obrębie genów uczestniczących w regulacji szlaku ERK (gen *NRAS* u 24% chorych, *KRAS* u 27% i *BRAF* u 4%) [7]. Poszczególne subklony różnią się agresywnością i podlegają konkurencji i selekcji w odpowiedzi na bodźce środowiskowe.

W kolejnym etapie u części chorych na MGUS (ok. 1%/rok) dochodzi do dalszej proliferacji i ekspansji klonu nowotworowego prowadzącej ostatecznie do rozwoju objawowego PCM, przy czym u części chorych występuje dodatkowy, bezobjawowy, etap pośredni SMM. Ryzyko progresji SMM do postaci objawowej PCM wynosi 10% rocznie w ciągu pierwszych 5 lat od momentu rozpoznania i następnie maleje [2]. Za procesy progresji odpowiadają niestabilność genetyczna i wtórne mutacje onkogenów i genów supresorowych oraz aberracje chromosomowe (np. del13, del17p), ale główną rolę wydaje się odgrywać bezpośrednia i pośrednia stymulacja klonu nowotworowego przez komórki mikrośrodowiska szpiku kostnego [5].

Objawy PCM wynikają przede wszystkim: ze stopniowego zastępowania prawidłowego utkania szpiku przez nacieki patologicznych plazmocytoów, co powoduje niewydolność hematopoezy, z produkcji przez komórki szpiczakowe białka M, co może prowadzić do niewydolności nerek i/lub zespołu nadlepkoci, oraz z wydzielania przez nowotworowe plazmocyty cytokin prozapalnych stymulujących osteoklasty i aktywujących destrukcję kostną.

2.9.4. Diagnostyka

2.9.4.1. Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Klinicznie najbardziej typową prezentacją PCM stanowią bóle kostne, obecne u około 70% chorych w okresie rozpoznania. Są one spowodowane zmianami osteolitycznymi, które mogą prowadzić do złamań patologicznych, w tym stosunkowo często kompresyjnych złamań kręgow. 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%), hiperkalcemia (ok. 13%) oraz nawrotowe zakażenia bakteryjne i wirusowe (nawet do 10-krotnie częściej niż w populacji kontrolnej). Niespecyficzność tych objawów jest przyczyną częstego rozpoznawania PCM w bardzo zaawansowanym stadium.

Z definicji MGUS i SMM charakteryzują się brakiem objawów podmiotowych i przedmiotowych [2].

2.9.4.2. Badania laboratoryjne i obrazowe

Do najczęstszych odchyień w badaniach dodatkowych u chorych na PCM należą: obecność białka M w surowicy i/lub moczu, niedokrwistość normocytowa i normobarwliwa, znacznie podwyższona wartość odczynu Biernackiego (OB), hiperkalcemia, hipoalbuminemia oraz radiologiczne cechy osteolizy [8, 9]. Z tego względu wstępna ambulatoryjna diagnostyka przesiewowa u chorego z podejrzeniem PCM, prowadzona na przykład przez lekarza rodzinnego, powinna obejmować przede wszystkim morfologię krwi obwodowej z rozmazem, stężenie kreatyniny, wapnia, dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) i albuminy w surowicy, OB, elektroforezę białek (proteinogram) surowicy i zagęszczonego moczu (z 24-godzinnej zbiórki), a w przypadku obecności zlokalizowanego bólu kostnego należy również wykonać badanie radiologiczne (RTG) zajętej okolicy (IVA).

W przypadku pełnej diagnostyki prowadzonej w ośrodku hematologicznym należy jednocześnie przeprowadzić bardziej czułe badania w kierunku obecności białka M i zmian kostnych oraz ocenę szpiku w kierunku występowania klonalnego nacieku plazmocytozy (IVA).

Zaleca się ilościową ocenę białka M w surowicy metodą densytometryczną, ponieważ może ono stanowić odniesienie do późniejszego monitorowania wyników leczenia. Ilościowa ocena białka monoklonalnego wydzielanego z moczem powinna być dokonana na podstawie analizy moczu z 24-godzinnej zbiórki. W celu potwierdzenia obecności białka M i określenia jego typu niezbędne jest wykonanie immunofiksacji surowicy i moczu. Przydatną metodą potwierdzenia lub wykluczenia nowotworu z plazmocytozy jest badanie stosunku stężeń wolnych łańcuchów lekkich lambda i kappa w surowicy (sFLC, *serum free light chains*) metodą nefelometryczną. Znacznie odbiegający od normy stosunek FLC w surowicy (> 100 lub $< 0,01$) również zalicza się do objawów definiujących szpiczaka w kryteriach diagnostycznych IMWG [2]. W wariantach, takich jak choroba łańcuchów lekkich i szpiczak niewydzielający lub skąpowydzielający (oligosekrecyjny), oraz w amyloidozie AL ocenę sFLC również stosuje się do monitorowania choroby. Wskazane jest także wykonanie ilościowej oceny stężeń immunoglobulin klas G, A, D i M w surowicy [2, 8, 9] (IVA).

U wszystkich pacjentów z podejrzeniem PCM należy przeprowadzić ocenę radiologiczną kośćca pod kątem występowania zmian osteolitycznych i złamań patologicznych [2, 8, 9]. Zgodnie ze standardem zalecanym przez Europejską Sieć Szpiczaka (EMN, *European Myeloma Network*) optymalną metodą służącą do tego celu jest niskodawkowana tomografia komputerowa całego ciała (WBLD-CT, *whole body low dose computed tomography*) [7]. Metoda ta charakteryzuje się o około 30% większą czułością niż klasyczne badanie RTG, a także wykonuje się ją szybko i jest wygodna dla pacjenta [7]. Alternatywą dla WBLD-CT jest pozytonowa tomografia emisyjna–tomografia komputerowa (PET-CT, *positron emission tomography–computed tomography*), przy czym interpretacja wyniku pod kątem wskazań do leczenia PCM powinna koncentrować się wokół obecności lub braku zmian osteolitycznych w części CT badania. W przypadku braku dostępności WBLD-CT i PET-CT należy wykonać klasyczną ocenę radiologiczną kości, przy czym minimalny zakres powinien obejmować zdjęcia RTG kręgosłupa szyjnego, piersiowego, lędźwiowego, kości udowych, ramiennych, czaszki oraz miednicy, a także zdjęcie prze-

głądowe klatki piersiowej (tylno-przednie i boczne) oraz miejsc, w których chory zgłasza dolegliwości (IVA).

Jeżeli u pacjenta z podejrzeniem PCM lub SMM wynik badania WBLD-CT, PET-CT lub RTG w kierunku zmian osteolitycznych jest ujemny, należy dodatkowo wykonać badanie całego ciała lub co najmniej kręgosłupa i miednicy metodą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*). Zmiany ogniskowe kości widoczne w MRI poprzedzają rozwój zmian osteolitycznych. Według ostatnich kryteriów IMWG obecność u chorego co najmniej 2 takich zmian stanowi jeden z objawów definiujących szpiczaka [2]. Rezonans magnetyczny kręgosłupa jest również badaniem z wyboru przy podejrzeniu ucisku rdzenia kręgowego przez guz plazmocytowy, a także jest preferowaną techniką w ocenie zmian pozaszpikowych (IVA) (zalecane badania szpiku omówiono w podrozdziale 2.9.4.3). Algorytm zalecanego postępowania diagnostycznego przedstawiono na rycinie 2.9.1.

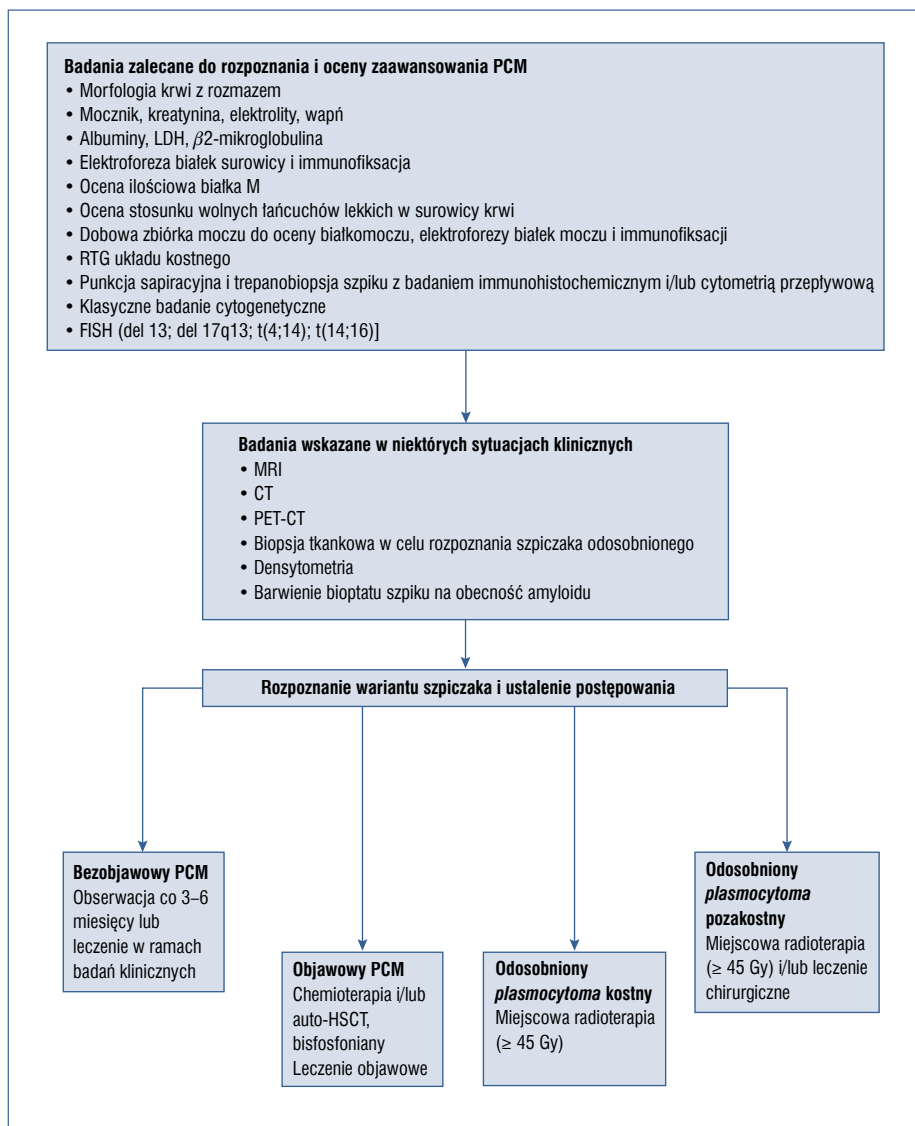
2.9.4.3. Patomorfologia i biologia molekularna

Zgodnie z nowymi kryteriami diagnostycznymi IMWG do rozpoznania PCM konieczne jest stwierdzenie nacieku klonalnych plazmocytów stanowiącego co najmniej 10% komórek jądrowych szpiku. W celu potwierdzenia rozpoznania PCM należy wykonać biopsję aspiracyjną szpiku z oceną cytologiczną oraz trepanobiopsję szpiku z badaniem immunohistochemicznym, w tym oceną klonalności komórek wykazujących ekspresję CD138 (IVA). Klonalność plazmocytów może zostać również oceniona za pomocą immunofenotypowania materiału z biopsji aspiracyjnej. Stwierdzenie obecności klonalnych plazmocytów w materiale uzyskanym drogą biopsji chirurgicznej guza jest wymagane do rozpoznania odosobnionego guza plazmocytowego (IVA).

2.9.4.4. Kryteria rozpoznania i różnicowanie

Aktualne kryteria rozpoznania PCM, SMM, MGUS oraz pokrewnych nowotworów plazmocytowych według IMWG przedstawiono w tabelach 2.9.1 i 2.9.2. Rozpoznanie PCM opiera się na stwierdzeniu: 1. klonalnego nacieku patologicznych plazmocytów stanowiących co najmniej 10% komórek szpiku kostnego oraz 2. przynajmniej jednego z tak zwanych objawów definiujących szpiczaka, do których należą objawy zależne od uszkodzenia narządów (tzw. objawy CRAB: hiperkalcemia, niewydolność nerek, niedokrwistość i zmiany osteolityczne) i wybrane odchylenia w badaniach dodatkowych [2] (tab. 2.9.1). Zgodnie z ostatnią aktualizacją kryteriów IMWG definicja PCM została poszerzona o kategorie chorych bez objawów narządowych, u których stwierdza się nacieki szpiku powyżej 60%, zmiany ogniskowe w MRI lub stosunek sFLC ponad 100 lub poniżej 0,01 (tab. 2.9.1) [2].

Należy podkreślić, że objawy narządowe (np. niedokrwistość) muszą wynikać z rozrostu nowotworowego plazmocytów, nie zaś z innych chorób towarzyszących. Osteoporoza lub osteoporotyczne złamania kompresyjne kręgow nie są obecnie uważane za objawy definiujące PCM, jeżeli nie towarzyszą im zmiany osteolityczne. Warto zauważyć, że aktualne kryteria IMWG nie wymagają obecności białka M do rozpoznania PCM; parametr ten, obserwowany u ponad 97% chorych, służy do podziału PCM na typ wydzielający i niewydzielający.



Rycina 2.9.1. Algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjenta z podejrzeniem szpiczaka plazmocytoowego (PCM, *plasma cell myeloma*); auto-HSCT (*autologous hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; CT (*computed tomography*) — tomografia komputerowa; FISH (*fluorescence in situ hybridization*) — fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*; MRI (*magnetic resonance imaging*) — rezonans magnetyczny; PET-CT (*positron emission tomography-computed tomography*) — pozytonowa tomografia emisyjna–tomografia komputerowa; RTG — badanie radiologiczne

Tabela 2.9.1. Kryteria rozpoznania szpiczaka plazmocytoowego według klasyfikacji *International Myeloma Working Group (IMWG)* z 2014 roku

| Choroba | Kryteria rozpoznania |
|----------------------------------|---|
| Tłący się szpiczak plazmocytoowy | Immunoglobulinowe białko monoklonalne klasy IgA lub IgG w surowicy w stężeniu ≥ 30 g/l lub w moczu w stężeniu > 500 mg/h i/lub Naciek klonalnych plazmocytoów w szpiku stanowiący 10–60% komórek szpiku oraz Brak objawów definiujących szpiczaka wymienionych poniżej |
| Szpiczak plazmocytoowy | Naciek klonalnych plazmocytoów w szpiku $> 10\%$ lub klonalne plazmocyty w biopsji tkankowej oraz ≥ 1 z objawów definiujących szpiczaka: — hiperkalcemia (skorygowane stężenie wapnia w surowicy $> 0,25$ mmol/l powyżej górnej granicy wartości referencyjnej lub $> 2,75$ mmol/l (11 mg/dl)) — niewydolność nerek: klirens kreatyniny < 40 ml/min lub stężenie kreatyniny w surowicy > 173 μ mol/l (2 mg/dl) — niedokrwistość: stężenie hemoglobiny > 2 g/dl poniżej dolnej wartości referencyjnej lub < 10 g/dl — zmiany osteolityczne w klasycznym RTG kości, CT lub PET-CT — naciek klonalnych plazmocytoów stanowiący $> 60\%$ komórek szpiku — stosunek wolnych łańcuchów lekkich w surowicy > 100 lub $< 0,01$ — obecność ≥ 2 zmian ogniskowych w badaniu MRI |

CT (*computed tomography*) — tomografia komputerowa; Ig — immunoglobulina; MRI (*magnetic resonance imaging*) — rezonans magnetyczny; PET (*positron emission tomography*) — pozytonowa tomografia emisyjna; RTG — badanie radiologiczne

Do rozpoznania odosobnionego guza plazmocytoowego konieczne jest stwierdzenie nacieku plazmocytoów w materiale uzyskanym za pomocą biopsji chirurgicznej guza. Wyodróżniono również nową kategorię odosobnionego guza plazmocytoowego z minimalnym zajęciem szpiku ($< 10\%$ klonalnych plazmocytoów). Do rozpoznania białaczki plazmocytoowej, zarówno w postaci pierwotnej, jak i wtórnej, wymagane jest stwierdzenie co najmniej 20% krążących plazmocytoów we krwi obwodowej lub ich bezwzględnej liczby większej lub równej 2 G/l. Kryteria rozpoznania SMM, MGUS i POEMS przedstawiono w tabelach 2.9.1 i 2.9.2.

W różnicowaniu PCM należy uwzględnić przede wszystkim inne nowotwory wywodzące się z plazmocytoów lub stadia prekursorowe, w tym szczególnie SMM i amyloidozę AL, a także chłoniaka limfoplazmocytoowego. Ponadto trzeba wziąć pod uwagę inne nowotwory dające przerzuty do kości, w tym szczególnie raka płuc i gruczolę krokowego u mężczyzn oraz raka piersi u kobiet. Bardzo istotne jest precyzyjne różnicowanie między PCM, w którego przypadku należy niezwłocznie rozpocząć chemioterapię, a stadiami prekursorowymi MGUS i SMM, które wymagają jedynie obserwacji.

2.9.4.5. Określenie stopnia zaawansowania

Określenie stopnia zaawansowania i obecności niekorzystnych czynników prognostycznych w okresie rozpoznania PCM jest obecnie przydatne przede wszystkim do oceny rokowania PCM. Ostatnio parametry te bywają jednak coraz częściej podstawą modyfikacji

Tabela 2.9.2. Kryteria rozpoznania gammapatii monoklonalnej o nieustalonym znaczeniu (MGUS, *monoclonal gammopathy of unknown significance*) i pokrewnych nowotworów plazmocytowych według klasyfikacji *International Myeloma Working Group (IMWG)* z 2014 roku

| Choroba | Kryteria rozpoznania |
|--|--|
| MGUS IgM | Obecność białka monoklonalnego nie-IgM w surowicy w stężeniu < 30 g/l Klonalne plazmocyty stanowiące < 10% komórek szpiku Brak objawów definiujących szpiczaka i amyloidozy |
| MGUS nie-IgM | Obecność białka monoklonalnego klasy IgM w surowicy w stężeniu < 30 g/l Klonalne plazmocyty lub limfoplazmocyty stanowiące < 10% komórek szpiku Brak objawów definiujących szpiczaka i amyloidozy |
| MGUS łańcuchów lekkich | Nieprawidłowy stosunek sFLC Wzrost stężenia jednego z FLC Brak ekspresji łańcucha ciężkiego w immunofiksacji Klonalne plazmocyty lub limfoplazmocyty stanowiące < 10% komórek szpiku Brak objawów definiujących szpiczaka i amyloidozy Brak białka monoklonalnego w moczu w stężeniu > 500 mg/d. |
| Szpiczak odosobniony (<i>plasmocytoma solitaire</i>) | Potwierdzony biopsyjnie izolowany naciek plazmocytowy kości lub tkanek miękkich Prawidłowy szpik kostny bez nacieku szpiczaka Prawidłowy wynik badania RTG układu kostnego oraz MRI lub CT kręgosłupa i miednicy (z wyjątkiem pojedynczego ogniska) Brak objawów definiujących szpiczaka i amyloidozy |
| Szpiczak odosobniony z minimalnym zajęciem szpiku | Potwierdzony biopsyjnie izolowany naciek plazmocytowy kości lub tkanek miękkich Obecność nacieku klonalnych plazmocytołów w szpiku stanowiącego < 10% komórek szpiku Prawidłowy wynik badania RTG układu kostnego oraz MRI lub CT kręgosłupa i miednicy (z wyjątkiem pojedynczego ogniska) Brak objawów definiujących szpiczaka i amyloidozy |
| Zespół POEMS | Obecność białka monoklonalnego w surowicy i/lub moczu, najczęściej łańcuch lekki typu lambda Polineuropatia obwodowa Obecność ≥ 1 dużego kryterium: — zmiany osteosklerotyczne kości — choroba Castlemana — wysokie stężenie VEGF Obecność ≥ 1 małego kryterium: — powiększenie narządów wewnętrznych (wątroba, śledziona, węzły chłonne) — płyn w jamie opłucnej, wodobrzusze, obrzęki — zaburzenia wydzielania gruczołów dokrewnych (nadnercza, gruczoł tarczowy, przytarczycy, trzustka, gonady), z wykluczeniem cukrzycy lub niedoczynności tarczycy — zmiany skórne (nadmierna pigmentacja, nadmierne owłosienie, sinica obwodowa, nieprawidłowa budowa paznokci) — obrzęk tarczy nerwu wzrokowego — nadpłytkowość, czerwienica |

Tabela 2.9.2 cd. Kryteria rozpoznania gammatii monoklonalnej o nieustalonym znaczeniu (MGUS, monoclonal gammopathy of unknown significance) i pokrewnych nowotworów plazmocytowych według klasyfikacji International Myeloma Working Group (IMWG) z 2014 roku

| Choroba | Kryteria rozpoznania |
|------------------------|--|
| Układowa amyloidozą AL | <p>Konieczne spełnienie wszystkich następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> — układowy zespół objawów zależnych od odkładania się amyloidu w jednym lub większej liczbie narządów (najczęściej w sercu, nerkach, wątrobie, przewodzie pokarmowym lub nerwach obwodowych) — dodatni wynik barwienia amyloidu czerwieńią Kongo w dowolnej tkance — wykazanie, że amyloid jest pochodną łańcuchów lekkich za pomocą typowania amyloidu metodą spektrometrii mas lub mikroskopii immunoelektronowej — obecność nowotworu plazmocyтового (białko monoklonalne, nieprawidłowy stosunek sFLC lub klonalne plazmocyty w szpiku) |

CT (computed tomography) — tomografia komputerowa; FLC (free light chains) — wolne łańcuchy lekkie; Ig — immunoglobulina; MRI (magnetic resonance imaging) — rezonans magnetyczny; POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, skin changes) — polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, białko M, zmiany skórne; RTG — badanie radiologiczne; sFLC (serum free light chains) — wolne łańcuchy lekkie w surowicy; VEGF (vascular endothelial growth factor) — czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego

Tabela 2.9.3. Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (ISS, International Staging System) szpiczaka plazmocyтового (źródło [11])

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

postępowania terapeutycznego w poszczególnych kategoriach ryzyka [10]. Wyróżnia się 3 systemy służące ocenie stadium zaawansowania klinicznego PCM, w tym opracowaną najdawniej klasyfikację Duriego i Salmona, Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (ISS, International Staging System) [11] (tab. 2.9.3) oraz najnowszy Zmodyfikowany Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (R-ISS, Revised International Staging System) [3] (tab. 2.9.4). Należy podkreślić, że szczególnie dwa ostatnie systemy — ISS i R-ISS — są tylko pośrednio związane z masą nowotworu, natomiast przede wszystkim definiują kategorie rokownicze.

We współczesnej praktyce klinicznej powinna być stosowana przede wszystkim klasyfikacja R-ISS [3] (IVA). System ten, łączący wpływ prognostyczny parametrów biochemicznych uwzględnionych w ISS (albumina, β_2 -mikroglobulina) z wpływem najistotniejszych niekorzystnych aberracji cytogenetycznych del(17p), t(4;14) t(14;16) oraz podwyższonego stężenia LDH, zweryfikowano na podstawie analizy dużej grupy chorych leczonych w randomizowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem podstawowych nowoczesnych leków (bortezomib, talidomid, lenalidomid) [3]. W sytuacji gdy u pacjenta nie

Tabela 2.9.4. Zmodyfikowany Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (R-ISS, Revised International Staging System) szpiczaka plazmocytoowego (źródło [3])

| Stadium | Parametr | Odsetek 5-letnich przeżyć (%) |
|---------|--|-------------------------------|
| R-ISS 1 | Beta ₂ -M < 3,5 mg/l Albumina > 3,5 g/dl Brak aberracji wysokiego ryzyka (<i>patrz</i> R-ISS 3) Stężenie LDH w normie | 82 |
| R-ISS 2 | Niespełnione kryteria stadiów R-ISS 1 i R-ISS 3 | 62 |
| R-ISS 3 | Beta ₂ -M > 5,5 mg/l i del(17p) i/lub t(4;14) i/lub t(14;16)], i/lub LDH powyżej normy | 40 |

LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa

określono cytogenetycznych czynników ryzyka, do oceny zaawansowania należy używać klasyfikacji ISS (IVA). Klasyfikacja Duriego i Salmona ma obecnie głównie znaczenie historyczne.

2.9.4.6. Czynniki predykcyjne i prognostyczne

W PCM wyróżnia się wiele klinicznych i laboratoryjnych czynników rokowniczych. Można je zasadniczo podzielić na: zależne od pacjenta i zależne od biologii i masy nowotworu; podział ten jednak nie jest bezwzględny. Do najistotniejszych parametrów zależnych od chorego, które niekorzystnie wpływają na wynik terapii, należy zaliczyć: podeszły wiek (> 75 lat), zły stan ogólny (> 2 w skali *Eastern Cooperative Oncology Group* [ECOG]) oraz stwierdzenie niewydolności nerek podczas rozpoznania. Bardzo istotnym czynnikiem, szczególnie u pacjentów w wieku powyżej 75 lat, jest stan sprawności. W grupie starszych chorych powikłania chemioterapii są częstą przyczyną wczesnego zakończenia terapii lub konieczności znacznej redukcji dawek leków, co powoduje suboptymalną intensywność terapii i pogarsza rokowanie. Odpowiedni indeks geriatryczny dla PCM został ostatnio zaproponowany przez IMWG [11]. Dlatego zaleca się obecnie przeprowadzenie kompleksowej oceny geriatrycznej, która umożliwi obiektywną kwalifikację chorego do leczenia o odpowiedniej intensywności (IVA).

Wśród najistotniejszych parametrów o niezależnym wpływie na rokowanie, na które wpływa biologia nowotworu, wyróżnia się charakterystyczne dla PCM anomalie cytogenetyczne. Aberracje te obecnie częściowo uwzględniono w klasyfikacji R-ISS [3]. Ze względu na rodzaj aberracji cytogenetycznych PCM dzieli się na 2 duże kategorie: typ hiperdiploidalny, o lepszym rokowaniu, w którym występują trisomie chromosomów nieparzystych, oraz typ niehiperdiploidalny, który charakteryzuje się obecnością translokacji genów immunoglobulinowych i ma agresywny przebieg kliniczny. 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 [5].

Tabela 2.9.5. Klasyfikacja mSMART 2.0 — podział chorych z rozpoznaniem objawowego szpiczaka plazmocytoowego na grupy ryzyka zaproponowany przez badaczy z Mayo Clinic (źródło [12])

| Wysokie ryzyko | Pośrednie ryzyko | Standardowe ryzyko |
|---|--|--|
| FISH: — del17p — t(14;16) — t(14;20) Profil ekspresji genów — niekorzystny | Del13 w badaniu metafazalnym Hipodiploidia t(4;14) metodą FISH Indeks znakowania plazmocytów > 3% | Pozostałe, w tym: — hiperdiploidia — t(11;14) — t(6;14) |

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

Za najważniejsze aberracje cytogenetyczne, które wiążą się z niekorzystnym rokowaniem, uważa się obecnie t(4;14), t(14;16), t(14;20) oraz del 17p, oceniane metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization*). Wśród tych aberracji t(4;14) i del 17p obserwuje się względnie często (łącznie u ok. 15–25% chorych w okresie rozpoznania), a ich negatywny wpływ na efekt terapii został dobrze udokumentowany w wielu badaniach prospektywnych. Te dwie aberracje wraz z rzadziej występującą translokacją t(14;16) stanowią istotny składnik klasyfikacji R-ISS i zasadniczo powinny być oceniane u wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do leczenia chemioterapią (IVA). Rzadziej badane anomalie w obrębie chromosomu 1. (delecja 1p i amplifikacja 1q) również występują z dużą częstością i stanowią istotny czynnik niekorzystnego rokowania.

Oprócz ostatnio opracowanego R-ISS znane są również inne systemy prognostyczne, które mają dokonać całościowej analizy różnych parametrów prognostycznych, czyli morfologicznych, biochemicznych, cytogenetycznych i molekularnych. Wśród nich najbardziej kompletna jest klasyfikacja mSMART 2.0, opracowana przez badaczy z Mayo Clinic, która w opinii jej autorów może służyć do indywidualizacji terapii (tab. 2.9.5) [12]. Wyróżniana bywa również kategoria PCM bardzo wysokiego ryzyka (*ultra high-risk*), która dotyczy chorych z szacowanym czasem przeżycia poniżej 2 lat. Najczęściej do tej kategorii zalicza się pacjentów, u których stwierdzono jedną lub więcej z następujących niekorzystnych cech rokowniczych: stadium zaawansowania ISS III, obecność del 17p, obraz białaczki plazmocytoowej, niekorzystny profil ekspresji genów i obecność choroby pozaszpikowej.

Należy podkreślić, że zastosowanie niektórych nowych leków, szczególnie z grupy inhibitorów proteasomu (bortezomib, karfilzomib, iksazomib), nowszych immunomodulatorów (lenalidomid, pomalidomid) i daratumumabu, a także wykorzystanie niektórych strategii terapeutycznych, na przykład tandemowej terapii dużymi dawkami melfalanu (HDMel, *high-dose melphalan*) wspartej przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*), wpływają na poprawę wyników leczenia w grupie wysokiego ryzyka cytogenetycznego w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym. Z tych względów ocena cytogenetyczna metodą FISH w PCM ma również wartość predykcyjną. Opublikowane wyniki badań nie są całkowicie spójne, jednak wydaje się, że najlepsze wyniki w tej grupie chorych można osiągnąć, stosując w leczeniu indukującym schematy chemioterapii zawierające inhibitor proteasomu (bortezomib, karfilzomib lub iksazomib) w skojarzeniu z lenalidomidem oraz

wykonywając konsolidację odpowiedzi za pomocą tandemowego auto-HSCT u pacjentów, którzy nie mają przeciwwskazań do tej procedury [10].

2.9.5. Leczenie

Rozpoznanie objawowego PCM stanowi wskazanie do niezwłocznego rozpoczęcia chemioterapii [8, 9] (IVA). Wyjątkiem jest sytuacja, w której jedynym objawem definiującym szpiczaka jest pojedyncza zmiana osteolityczna — w takim przypadku dotychczas nie ustalono rutynowego postępowania, w większości przypadków jednak preferuje się radioterapię (IVB). U chorych z rozpoznaniem odosobnionego guza plazmocytowego kostnego leczeniem z wyboru jest miejscowa radioterapia (IVA). Pacjenci z odosobnionym guzem pozakostnym powinni być leczeni miejscową radioterapią lub chirurgiczną resekcją guza, w zależności od jego wielkości i umiejscowienia. Podobne postępowanie dotyczy nowej kategorii odosobnionego guza kostnego z minimalnym zajęciem szpiku [9] (IVB).

W terapii PCM wyróżnia się obecnie następujące fazy: leczenie indukujące, HDMel z auto-HSCT, konsolidację i leczenie podtrzymujące. Podstawową czynnością przed rozpoczęciem chemioterapii indukującej remisję jest kwalifikacja pacjentów do jednej z 2 kategorii: kandydatów HDMel z auto-HSCT lub osób niekwalifikujących się do tej procedury (IVB). Grupę kandydatów do HDMel z auto-HSCT stanowią przede wszystkim pacjenci w wieku poniżej 70 lat, bez poważnych chorób towarzyszących, które mogłyby negatywnie wpłynąć na bezpieczeństwo tej procedury lub czas życia chorego. Warunkiem kwalifikacji do HDMel z auto-HSCT w grupie wiekowej 65–70 lat jest dobry stan biologiczny; u tych chorych często stosuje się również zredukowaną dawkę melfalanu w terapii kondycjonującej. U wszystkich osób kwalifikujących się do HDMel z auto-HSCT należy przeprowadzić tę procedurę w ramach leczenia pierwszej linii, po zakończeniu leczenia indukującego remisję [13–15] (IA).

Po każdej fazie terapii należy dokonać oceny odpowiedzi, postępując się z kryteriami zaproponowanymi przez IMWG (tab. 2.9.6–2.9.8) [4] (IVA). Ocena odpowiedzi powinna uwzględniać odrębności niektórych podtypów PCM. U chorych z rozpoznaniem PCM oligosekrecyjnego, u których w okresie rozpoznania obserwowany jest wyłącznie lub głównie patologiczny stosunek sFLC, powinno się zastosować kryteria oceny przedstawione w tabeli 2.9.7 (IVA). W przypadku rzadko występującego PCM niewydzielającego jedynym sposobem oceny odpowiedzi jest monitorowanie wielkości nacieku plazmocytowego szpiku za pomocą aspiracji lub/i biopsji szpiku kostnego (IVA).

W związku ze znaczną poprawą głębokości uzyskiwanych odpowiedzi kryteria oceny odpowiedzi IMWG zostały ostatnio uzupełnione o wytyczne dotyczące oceny MRD (tab. 2.9.8) [4]. Minimalna choroba resztkowa w szpiku kostnym powinna być oceniana z minimalną czułością 1 na 10^5 komórek jądrowych za pomocą cytometrii przepływowej następnej generacji (NGF, *next generation flow*) i/lub sekwencjonowania następnej generacji (NGS, *next generations sequencing*). Chorobę resztkową zlokalizowaną pozaszpikowo bada się za pomocą PET-CT. Chociaż miejsce oceny MRD w monitorowaniu terapii PCM jest szeroko dyskutowane, wydaje się, że podstawowym obecnie wskazaniem jest ocena odpowiedzi u pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą remisję (CR) po HD-Mel i auto-HSCT (IVA).

Tabela 2.9.6. Kryteria odpowiedzi na leczenie u chorych na objawowego szpiczaka plazmocytozowego według *International Myeloma Working Group (IMWG)* (źródło [4])

| Rodzaj odpowiedzi | Opis |
|---|---|
| Odpowiedź całkowita (CR, <i>complete response</i>) | Ujemna immunofiksacja w surowicy i moczu (2 ×) Poniżej 5% plazmocytozów w szpiku Całkowite zniknięcie guzów <i>plasmacytoma</i> w tkankach miękkich |
| Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR, <i>stringent CR</i>) | Jak w CR oraz oba warunki: — prawidłowy współczynnik sFLC — nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana immunofluorescencją lub immunohistochemicznie (klonalność: proporcja komórek kappa [+)/lambda [+) > 4:1 albo < 1:2, ocena min. 100 plazmocytozów) |
| Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR, <i>very good partial response</i>) | Białko M wykrywalne w surowicy i moczu immunofiksacją, ale niewidoczne w elektroforezie lub > 90% redukcji białka M w surowicy Białko M w moczu < 100 mg/d. |
| Odpowiedź częściowa (PR, <i>partial response</i>) | 50% redukcji białka M w surowicy Ponad 90% redukcji białka M w moczu w ciągu doby lub < 200 mg/d. Jeżeli przy rozpoznaniu były obecne guzy <i>plasmacytoma</i> w tkankach miękkich, to dodatkowo do wymienionych kryteriów wymaga się > 50% redukcji ich rozmiaru |
| Stabilizacja choroby (SD, <i>stable disease</i>) | Niespełnione kryteria CR, VGPR, PR lub progresji choroby |
| Progresja choroby (PD, <i>progressive disease</i>) | Przynajmniej jeden z następujących warunków (w stosunku do najlepszej odpowiedzi): — 25% wzrostu białka M w surowicy, pod warunkiem że absolutny wzrost wynosi $\geq 0,5$ 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 między klonalnym łańcuchem w FLC a łańcuchem nieklonalnym (wartość absolutna wzrostu o minimum > 10 mg/dl) — > 25% wzrostu odsetka plazmocytozów w szpiku (absolutny odsetek wzrostu > 10%) — nowe zmiany kostne lub <i>plasmacytoma</i> 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 |

sFLC (*serum free light chains*) — wolne łańcuchy lekkie w surowicy

Tabela 2.9.7 Kryteria odpowiedzi na leczenie u chorych na objawowego szpiczaka plazmocytozowego, u których wyjściowo stwierdzono wyłącznie nieprawidłowy stosunek wolnych łańcuchów lekkich według *International Myeloma Working Group (IMWG)* (źródło [4])

| Rodzaj odpowiedzi | Opis |
|---|--|
| Remisja całkowita (CR, complete remission) | Prawidłowy współczynnik FLC 0,26–1,65 Poniżej 5% plazmocytów w szpiku (biopsja 1 ×) Całkowite zniknięcie guzów <i>plasmocytoma</i> w tkankach miękkich |
| Bardzo dobra remisja częściowa (VGPR, very good partial remission) | Ponad 90-procentowe zmniejszenie różnicy stężeń pomiędzy klonalnym łańcuchem w FLC a łańcuchem nieklonalnym Poniżej 5% plazmocytów w szpiku (biopsja 1 ×) Całkowite zniknięcie guzów <i>plasmocytoma</i> w tkankach miękkich |
| Remisja częściowa (PR, partial remission) | Co najmniej 50% zmniejszenie różnicy stężeń między klonalnym łańcuchem w FLC a łańcuchem nieklonalnym Redukcja $\geq 50\%$ rozmiaru guzów <i>plasmocytoma</i> |

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

Tabela 2.9.8. Kryteria oceny minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*) w szpiczaku plazmocytozowym (PCM, *plasma cell myeloma*) według *International Myeloma Working Group (IMWG)* (źródło [4])

| Ocena | Opis |
|---|---|
| Utrzymująca się ujemna MRD | Brak MRD w szpiku kostnym (potwierdzony za pomocą NGF, NGS lub obu metod) potwierdzony w kolejnym badaniu w odstępie co najmniej roku |
| Ujemna MRD badana za pomocą NGF | Brak obecności komórek plazmocytowych o aberrantnym immunofenotypie w aspiracie szpiku kostnego stwierdzony za pomocą NGF zgodnie ze standardową procedurą <i>EuroFlow</i> detekcji MRD w PCM (lub równoważną procedurą) z minimalną czułością 1 na 10^5 komórek jądrowych |
| Ujemna MRD badana za pomocą NGS | Brak obecności klonalnych komórek w aspiracie szpiku kostnego stwierdzony za pomocą NGS, przy czym obecność klonu jest definiowana jako obecność więcej niż 2 identycznych odczytów sekwencjonowania przeprowadzonego z wykorzystaniem platformy <i>LymphoSIGHT</i> (lub ekwiwalentnej procedury) z minimalną czułością 1 na 10^5 komórek jądrowych |
| Choroba wyjściowo pozytywna w badaniach obrazowych z ujemną MRD | Nieobecność MRD potwierdzona za pomocą NGF lub NGS oraz zniknięcie wszystkich obszarów z podwyższonym wychwytem znacznika obserwowanym wyjściowo lub podczas ostatniej oceny PET-CT lub obniżenie wychwyty poniżej wartości stwierdzonej w śródpiersi lub otaczających tkankach |

NGF (*next generation flow*) — cytometria przepływowa następnej generacji; NGS (*next generations sequencing*) — sekwencjonowanie następnej generacji; PET-CT (*positron emission tomography-computed tomography*) — pozytonowa tomografia emisyjna-tomografia komputerowa

2.9.5.1. Leczenie pierwszej linii

2.9.5.1.1. Leczenie indukujące u kandydatów do 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, których podstawą jest inhibitor proteasomu (bortezomib lub karfilzomib), lek immunomodulujący (talidomid lub lenalidomid) lub leki z obu tych grup, w skojarzeniu z glikokortykosteroidem i ewentualnie innymi konwencjonalnymi chemioterapeutykami [16–19]. Na podstawie wyników badań klinicznych za optymalne leczenie indukujące przed auto-HSCT uważa się obecnie trójlekowe schematy chemioterapii z bortezomibem [16–18] (IA). Trzy duże badania randomizowane, przeprowadzone niezależnie przez grupy badawcze: francuską *Intergrupe Francophone du Myélome* (IFM), włoską *Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto* (GIMEMA) i hiszpańską *Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatías Malignas/Grupo Español de Mieloma* (PETHEMA/GEM), wykazały przewagę trójleckowego schematu VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon) nad dwulekowymi schematami zawierającymi bortezomib (VD) lub talidomid (TD) pod względem odsetka i głębokości odpowiedzi czasu do progresji PCM [12]. Oprócz schematu VTD często stosuje się również schematy VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon) i PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon) [16–18, 20]. W prospektywnym badaniu IFM2013-04 wykazano przewagę schematu VTD pod względem odsetka odpowiedzi całkowitych i odpowiedzi głębokich (odpowiednio: 92,3% v. 83,4% i 66,3% v. 56,2%) nad VCD [16]. Schemat VTD powodował również mniej powikłań hematologicznych, wiązał się jednak z wyższym ryzykiem neurotoksyczności [16]. W innym badaniu randomizowanym grupy niemieckiej wykazano natomiast, że schemat VCD jest równie skuteczny jak schemat PAD, jednak powoduje mniej powikłań, między innymi neurologicznych i zakrzepowo-zatorowych [17]. Na podstawie tych danych najbardziej uzasadniony w leczeniu indukującym wydaje się wybór schematu VTD, a w drugiej kolejności VCD (IA). Sposób dawkowania leków w schematach VTD, VCD i PAD przedstawiono w tabeli 2.9.9.

Bardzo aktywnym schematem indukującym, często stosowanym w Stanach Zjednoczonych, jest schemat VRD (bortezomib, lenalidomid, deksametazon [18]). Choć brakuje dotychczas bezpośredniego porównania, wydaje się, że VRD co najmniej odpowiada efektywnością VTD, a terapia taka wiąże się ze znacznie mniejszym ryzykiem polineuropatii [18]. Mimo to lenalidomid nie uzyskał dotychczas rejestracji w leczeniu indukującym u kandydatów do HDMel i auto-HSCT.

W związku z większą skutecznością schematów opartych na bortezomibie nie ma obecnie podstaw do stosowania w indukcji schematów pozbawionych tego leku, na przykład schematu CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon), oprócz sytuacji nadwrażliwości na bortezomib. Badania nad zastosowaniem schematów czterolekowych, początkowo łączących inhibitor proteasomu, lek immunomodulujący, klasyczny lek cytotoksyczny i steroid, na przykład amerykańskie badanie drugiej fazy EVOLUTION (*Evaluation of VELCADE, dexamethasone and Lenalidomide with or without cyclophosphamide Using Targeted Innovative Oncology strategies in the treatment of frontline MM*) oceniające schemat VRDC (bortezomib, deksametazon, cyklofosfamid i lenalidomid), nie wykazały ich przewagi w stosunku do schematów trójleckowych [19]. Jednak wstępne wyniki toczą-

Tabela 2.9.9. Podstawowe schematy trójlekowe stosowane w leczeniu indukującym chorych kwalifikujących się do transplantacji

| Lek | Dawkowanie | Droga podania | Dzień podania | Uwagi |
|---------------|---------------------------|---------------|---|--------------------------------|
| VTD | | | | |
| Bortezomib | 1,3 mg/m ² | s.c. lub i.v. | 1., 4., 8., 11. | Cykle powtarzane co 3 tygodnie |
| Talidomid | 100 mg | p.o. | 1.–21. | |
| Deksametazon | 20–40 mg | p.o. | 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12. lub 1.–4. i 8.–11. | |
| VCD | | | | |
| Bortezomib | 1,3 mg/m ² | s.c. lub i.v. | 1., 4., 8., 11. | Cykle powtarzane co 3 tygodnie |
| Cyklofosfamid | 300–500 mg/m ² | p.o. lub i.v. | 1., 8. | |
| Deksametazon | 20–40 mg | p.o. | 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12. lub 1.–4. i 8.–11. | |
| PAD | | | | |
| Bortezomib | 1,3 mg/m ² | s.c. lub i.v. | 1., 4., 8., 11. | Cykle powtarzane co 4 tygodnie |
| Doksorubicyna | 4,5–9 mg/m ² | i.v. | 1.–4. | |
| Deksametazon | 20 mg | p.o. | 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12., 17.–20. lub 1.–4. i 8.–11. | |

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

cych się obecnie badań klinicznych nad dodaniem daratumumabu do klasycznych trójlekowych schematów indukujących, na przykład VTD lub RVD (lenalidomid, bortezomib, deksametazon), wydają się bardzo obiecujące [20].

Celem leczenia indukującego jest uzyskanie maksymalnie głębokiej odpowiedzi przed etapem mobilizacji komórek krwiotwórczych, optymalnie o co najmniej bardzo dobrej częściowej remisji (VGPR, *very good partial remission*). Standardowo podaje się 3–6 cykli indukujących. W przypadku pogłębiającej się odpowiedzi i dobrej tolerancji można kontynuować leczenie, nie należy jednak przekraczać liczby 6 cykli indukujących (IA). Nie udowodniono korzyści ze zmiany schematu indukującego u chorych, którzy nie uzyskali przynajmniej częściowej (PR, *partial response*) podczas terapii indukującej typu VTD, natomiast wykazano, że chory odnosi korzyść z terapii wysokodawkowanej nawet w przypadku osiągnięcia stabilizacji choroby (SD, *stable disease*). W tej sytuacji decyzja o dalszym postępowaniu w przypadku nieosiągnięcia PR podczas terapii VTD lub VCD powinna być podejmowana indywidualnie i podyktowana dostępnością nowszych leków, które mogą przełamać oporność na VTD (IVD). W sytuacji gdy takie leki nie są dostępne, a uzyskano kontrolę na chorobą (odpowiedź SD), podanie klasycznych cytotatyków wydaje się niecelowe i należy przejść do etapu HDMel–auto-HSCT.

W kolejnym etapie wykonuje się mobilizację i separację krwiotwórczych komórek macierzystych, przy czym zasadne jest uzyskanie liczby komórek wystarczającej na co najmniej 2 procedury auto-HSCT. Celem procedury mobilizację i separacji jest uzyskanie optymalnej liczby $4-6 \times 10^6$ komórek CD34+/kg masy ciała na jedno przeszczepienie (min. 2×10^6 kom. CD34+/kg mc.). Po uzyskaniu odpowiedniej liczby komórek macierzystych należy przeprowadzić procedurę HDMel i auto-HSCT (IA) [15, 21]. Jeżeli w okresie rozpoznania stwierdzono negatywnie rokowniczo anomalie cytogenetyczne, a szczególnie t(4;14), t(14;16) lub del 17p lub inne cechy wysokiego ryzyka (stadium R-ISS3), oraz w sytuacji, gdy chory nie osiągnął CR po pierwszym auto-HSCT, powinno się rozważyć zabieg tandemowy, które polega na przeprowadzeniu dwóch terapii wysokimi dawkami melfalanu z auto-HSCT w odstępie kilku miesięcy (IVB) [15]. Za takim postępowaniem przemawiają wyniki dodatkowych analiz kilku ostatnich dużych badań klinicznych, w tym badania HOVON-65/GMMG-HD4 i badania EMN-2. Tandemowy HDMel z autoHSCT może być również stosowany u wszystkich chorych, co stanowi obecnie opcjonalny standard leczenia (IVB).

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

Pacjenci niekwalifikujący się do HDMel z auto-HSCT są leczeni bardziej długotrwałą chemioterapią indukującą w dawkach konwencjonalnych (tab. 2.9.10). Według międzynarodowych standardów w leczeniu pierwszego rzutu u chorych niekwalifikujących się do HDMel i auto-HSCT należy uwzględnić schematy cztero-, trój- lub dwulekowe zawierające inhibitor proteasomu lub lek immunomodulujący, najlepiej w skojarzeniu z daratumumabem. Leczenie indukujące prowadzi się w tej grupie chorych przez 6–12 cykli (jeżeli stosowane są schematy oparte na bortezomibie lub talidomidzie w skojarzeniu z lekami alkilującymi, np. melfalanem oraz glikosteroidami) lub do progresji choroby w przypadku schematów zawierających lenalidomid lub/i daratumumab [22, 23].

W związku z pozytywnymi wynikami kilku zakończonych niedawno dużych badań klinicznych w leczeniu pierwszej linii tej grupy pacjentów nastąpił ostatnio istotny postęp wyrażający się rejestracją nowych, bardzo aktywnych form leczenia. Na podstawie wyników badań ALKYONE i MAIA najskuteczniejszą obecnie opcją leczenia w tej grupie chorych są schematy łączące daratumumab z poprzednio stosowanymi schematami, odpowiednio, VMP (bortezomib, melfalan, prednizon) i Rd (lenalidomid, deksametazon) [24, 25]. Wyniki tych badań wskazują, że leczenie według schematów D-VMP (daratumumab, bortezomib, melfalan, prednizon) i DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) powoduje dodatkowe obniżenie ryzyka progresji choroby o około 50% bez istotnego pogorszenia tolerancji leczenia. Kolejną pod kątem efektywności formą leczenia jest schemat VRD, w którym początkowa faza obejmuje podanie 8 cykli VRD, a następnie kontynuacji w postaci schematu Rd do progresji choroby. W badaniu SWOG0777 stwierdzono, że leczenie zgodnie z takim schematem powoduje obniżenie ryzyka progresji i zgonu o około 30% w porównaniu ze stosowaniem schematu Rd [26].

Do niedawna najlepszymi metodami leczenia w tej grupie pacjentów były schematy VMP i Rd, które nadal są powszechnie stosowane. Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań randomizowanych III fazy najbardziej przemawiają za wyborem schematu VMP

Tabela 2.9.10. Wybrane schematy leczenia osób niekwalifikujących się do terapii dużymi dawkami melfalanu (HDMel, *high-dose melphalan*) i wspartej przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*)

| Lek | Dawka | Droga podania | Dni podania | Uwagi |
|--------------|-----------------------|-----------------------------|---|---|
| VMP | | | | |
| Melfalan | 9 mg/m ² | <i>p.o.</i> | 1.–4. | Cykle 42-dniowe (6–12 cykli) |
| Prednizon | 60 mg/m ² | <i>p.o.</i> | 1.–4. | |
| Bortezomib | 1,3 mg/m ² | <i>s.c.</i> lub <i>i.v.</i> | 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29., 32. (w cyklach 1.–4.) 1., 8., 22., 29. (w cyklach 5.–9.) | |
| MPT | | | | |
| Melfalan | 4 mg/m ² | <i>p.o.</i> | 1.–7. | Cykle powtarzane co 4 tygodnie (6–12 cykli) |
| Prednizon | 40 mg/m ² | <i>p.o.</i> | 1.–7. | |
| Talidomid | 100 mg/d. | <i>p.o.</i> | <i>À la longue</i> | |
| Rd | | | | |
| Lenalidomid | 25 mg/d. | <i>p.o.</i> | 1.–21. | Cykle 28-dniowe, do progresji choroby |
| Deksametazon | 40 mg/d. | <i>p.o.</i> | 1.–4. 9.–12. 17.–20. | W pierwszych 4 cyklach |
| Deksametazon | 40 mg/d. | <i>p.o.</i> | 1.–4. lub 1., 8., 15., 22. | W pozostałych cyklach |

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

(melfalan, prednizon, bortezomib) lub nier refundowanego obecnie w Polsce schematu Ld podawanego do progresji choroby, brakuje jednak bezpośredniego porównania między tymi dwoma strategiami [22, 23] (IA).

Ze względu na większą skuteczność bortezomibu u chorych z wysokim ryzykiem cytogenetycznym schematy oparte na tym leku są preferowane u tych pacjentów (IVB). Długoterminowa ocena wyników dużego randomizowanego badania klinicznego *Velcade as Initial Standard Therapy in Multiple Myeloma: Assessment with Melphalan and Prednisone* (VISTA) wskazuje, że zastosowanie schematu VMP (bortezomib, melfalan, prednizon) w pierwszej linii terapii wiąże się z: pogłębieniem odpowiedzi, przedłużeniem przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) choroby oraz wydłużeniem czasu OS chorych o ponad 13 miesięcy w porównaniu z dawniejszym leczeniem standardowym MP. Alternatywnie do VMP można zastosować schemat VCD, który wykazuje prawdopodobnie taką samą aktywność, jest jednak lepiej tolerowany w związku z niższym ryzykiem neutropenii (IVB).

Schemat Rd kontynuowany do progresji choroby jest bardzo aktywny i jednocześnie wygodny dla pacjenta ze względu na formę w pełni doustną. W dużym randomizowanym badaniu *Frontline Investigation Of Lenalidomide + Dexamethasone versus Standard Thalidomide (FIRST)* wykazano przewagę schematu Ld nad MPT pod kątem wszystkich analizowanych parametrów skuteczności, w tym OS [23]. W przypadku przeciwwskazań do schematów VMP lub MPT kolejnym wyborem powinien być schemat MPT (melfalan, prednizon, talidomid) (IIA). W wynikach 5 badań randomizowanych jednoznacznie wykazano większą skuteczność schematu MPT w stosunku do schematu MP [27]. Na podstawie metaanalizy tych badań stwierdzono, że zastosowanie schematu MPT prowadzi do przedłużenia mediany czasu przeżycia chorych o około 6 miesięcy [22]. W chwili oddania niniejszego opracowania do druku schematy D-VMP, DRd, Rd i VRd-Rd nie były refundowane w Polsce w omawianym wskazaniu terapeutycznym.

U pacjentów z zaawansowaną neuropatią w okresie rozpoznania, u których nie ma możliwości podania schematu Ld, należy rozważyć leczenie skojarzeniem bendamustyny z prednizonem (BP) [23] (IVB).

U osób niekwalifikujących się do HDMel i auto-HSCT w dobrym stanie nie należy z założenia ograniczać intensywności terapii, bo może to obniżyć jej skuteczność. W celu obiektywnej oceny sprawności tych chorych należy zastosować indeks sprawności zaproponowany przez IMWG lub inny [28] (IVB). Jest to szczególnie ważne w grupie chorych po 75. roku życia oraz w wieku 65–75 lat, ale obciążonych licznymi chorobami towarzyszącymi. W tej grupie toksyczność standardowo dawkowanej terapii może przeważać nad jej potencjalną skutecznością. Z tego względu zaleca się również modyfikację dawkowania leków zgodnie z zasadami przedstawionymi w tabeli 2.9.11. U pacjentów w podeszłym wieku i/lub z poważnymi chorobami towarzyszącymi, u których istnieje duże ryzyko powikłań chemioterapii, można również rozważyć schemat melfalan, prednizon (MP) (IVB).

2.9.5.1.3. Leczenie konsolidujące i podtrzymujące

W leczeniu poremisyjnym u chorych na PCM wyróżnia się obecnie 2 dodatkowe fazy: 1. leczenie konsolidujące (krótkotrwałe, o większej intensywności); 2. leczenie podtrzymujące (przewlekłe, o małej intensywności) [29–34]. Leczenie konsolidujące dąży do dalszej redukcji masy nowotworu po terapii HDMel i auto-HSCT i najczęściej polega na podaniu kilku cykli chemioterapii podobnej do indukującej. Natomiast w celu długotrwałego leczenia podtrzymującego, które zwykle jest oparte na jednym leku (talidomid, lenalidomid lub bortezomib), jest zapobieganie progresji i może ono być stosowane w obu grupach wiekowych.

Przeprowadzono kilka badań randomizowanych, w których wykazano, że leczenie konsolidujące po HDMel i auto-HSCT umożliwia pogłębienie uzyskanej odpowiedzi klinicznej i przedłużenie czasu do nawrotu choroby, dotychczas nie udowodniono jednak wpływu na czas życia pacjentów [15]. W badaniu EMN02/HO95MM, prowadzonym przez *European Myeloma Network* w grupie 1510 chorych z nowo rozpoznanym PCM, zastosowano leczenie indukujące w postaci 4 kursów VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon) i intensyfikację za pomocą 4 kursów VMP lub HDMel i auto-HSCT [15]. W kolejnym etapie wykonywano dodatkową randomizację do konsolidacji za pomocą dwóch kursów RVD lub obserwacji [15]. W końcowej fazie leczenia wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie

Tabela 2.9.11. Sugerowane redukcje dawek wybranych leków ze względu na zaawansowany wiek i choroby towarzyszące u pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytoowego

| Czynniki ryzyka Wiek > 75 lat Pacjent wymagający stałej opieki, niezdolny do wykonywania codziennych czynności Choroby towarzyszące: — niewydolność serca — niewydolność nerek — niewydolność wątroby — niewydolność oddechowa | | | |
|--|---|---|---|
| Lek | Nieobecne czynniki ryzyka — poziom 0 | Przynajmniej jeden czynnik ryzyka — poziom dawki -1 | Przynajmniej jeden czynnik ryzyka + niehematologiczne działania niepożądane w stopniu 3.-4. — poziom dawki -2 |
| Deksameta- zon | 40 mg/d., dni: 1., 8., 15., 22./ /4 tygodnie | 20 mg/d., dni: 1., 8., 15., 22./4 tygodnie | 10 mg/d., dni: 1., 8., 15., 22./4 tygodnie |
| Melfalan | 0,25 mg/kg mc. lub 9 mg/m ² , dni 1.-4./4-6 tygodni | 0,18 mg/kg mc. lub 9 mg/m ² , dni 1.-4./ /4-6 tygodni | 0,13 mg/kg mc. lub 9 mg/ m ² , dni 1.-4./4-6 tygodni |
| Talidomid | 100 mg/d. | 50 mg/d. | 50 mg co 2. dzień |
| Lenalidomid | 25 mg/d., dni 1.-21. co 4 tygodnie | 15 mg/d., dni 1.-21. co 4 tygodnie | 10 mg/d., dni 1.-21. co 4 tygodnie |
| Bortezomib | 1,3 mg/m ² , 2 razy w tygodniu, dni: 1., 4., 8., 11. co 3 tygodnie | 1,3 mg/m ² , raz w tygo- dniu, dni: 1., 8., 15., 22. co 5 tygodni | 1,0 mg/m ² , raz w tygodniu, dni: 1., 8., 15., 22. co 5 tygodni |
| Prednizon | 60 mg/m ² , dni 1.-4. albo 50 mg co 2. dzień | 30 mg/m ² , dni 1.-4. albo 25 mg co 2. dzień | 15 mg/m ² , dni 1.-4. albo 12,5 mg co 2. dzień |
| Cyklofosfa- mid | 100 mg/d., dni 1.-21 co 4 tygodnie albo 300 mg/m ² /d., dni: 1., 8., 15. co 4 tygodnie | 50 mg/d., dni 1.-21 co 4 tygodnie albo 150 mg/m ² /d., dni: 1., 8., 15. co 4 tygodnie | 50 mg/d. co 2. dzień, dni 1.-21. co 4 tygodnie albo 75 mg/m ² /d., dni: 1., 8., 15. co 4 tygodnie |

podtrzymujące lenalidomidem. W analizie wyników tego badania wykazano między innymi, że leczenie konsolidujące powoduje istotne przedłużenie czasu PFS (iloraz hazardu 0,78). Leczenie konsolidujące stanowi obecnie opcję postępowania [15] (IVB).

Jedynym lekiem zarejestrowanym obecnie do leczenia podtrzymującego jest lenalidomid, który w Polsce nie jest refundowany w tym wskazaniu. Zastosowanie lenalidomidu wiąże się z około 50-procentową redukcją ryzyka progresji PCM, co udowodniono w kilku badaniach randomizowanych. W badaniu francuskiej grupy IFM (IFM 2005 02) oceniono 307 pacjentów otrzymujących lenalidomid w leczeniu podtrzymującym po auto-HSCT

i porównano z 307 chorymi przyjmującymi placebo [30]. Badanie to zostało przerwane ze względu na ewidentną przewagę lenalidomidu pod kątem PFS (mediana 42 v. 24 miesięcy; $p < 10^{-8}$), jednak nie zaobserwowano różnic w OS [30]. Natomiast w podobnie skonstruowanym badaniu amerykańskim (CALGB 100104), do którego zakwalifikowano łącznie 460 chorych, uzyskano 61-procentową redukcję ryzyka progresji, a także istotne statystycznie przedłużenie OS [31]. W obu badaniach stwierdzono również wzrost częstości wtórnych pierwotnych nowotworów, ryzyko to jednak jest uważane za nieistotne klinicznie w porównaniu z ryzykiem zgonu z powodu PCM. Korzystny wpływ podtrzymywania lenalidomidem na czas przeżycia chorych z PCM udowodniono również w metaanalizie badań randomizowanych. Z tego względu terapia podtrzymująca lenalidomidem po HDMel–auto-HSCT należy obecnie do standardu leczenia PCM (IA).

Ostatnio, w dużym badaniu randomizowanym TOURMALINE-MM3, udowodniono również korzyść z zastosowania icksazomibu w leczeniu podtrzymującym po HDMel–auto-HSCT. Jednak efekt tego leku (obniżenie ryzyka progresji o 28% w porównaniu z placebo) wydaje się istotnie mniejszy w stosunku do lenalidomidu. Do innych niezarejestrowanych opcji leczenia podtrzymującego należy monoterapia talidomidem lub bortezomibem, jednak wiąże się ona z kumulatywnym ryzykiem neurotoksyczności i nie udowodniono jednoznacznie jego wpływu na czas życia chorych [32, 33]. Dlatego leczenie podtrzymujące za pomocą tych leków powinno być rozważane indywidualnie (IVB).

2.9.5.2. Choroba oporna i nawrotowa

Nawroty PCM i oporność na chemioterapię (brak odpowiedzi lub odpowiedź krótsza niż 60 dni) obserwowano podczas leczenia każdym z dotychczas testowanych leków. Optymalne planowanie leczenia w kolejnych nawrotach ma więc kluczowe znaczenie dla osiągnięcia maksymalnego czasu przeżycia chorych i jego jakości [34, 35].

Rozpoznanie nawrotu powinno zostać ustalone dopiero wtedy, gdy zostaną spełnione kryteria progresji choroby według IMWG (tab. 2.9.12). Co istotne, rozpoznanie nawrotu PCM nie jest jednoznaczne ze wskazaniem do rozpoczęcia nowej linii chemioterapii, ponieważ u części chorych obserwuje się powolne bezobjawowe nawroty biochemiczne, pozwalające na odroczenie terapii nawet o kilka lat [34, 35].

Wskazanie do rozpoczęcia leczenia nawrotu stanowi obecnie rozpoznanie tak zwanego nawrotu klinicznego (*clinical relapse*) lub istotnego nawrotu biochemicznego (SPR, *significant paraprotein relapse*) zgodnie ze ściśle zdefiniowanymi kryteriami IMWG przedstawionymi w tabeli 2.9.12 [34] (IVA). W pewnych sytuacjach klinicznych, na przykład u osób z wysokim ryzykiem cytogenetycznym, wywiadem groźnych powikłań przy rozpoznaniu choroby, między innymi ostrej niewydolności nerek, należy indywidualnie rozważyć wcześniejsze włączenie leczenia przed spełnieniem wymienionych kryteriów (IVD).

Ze względu na różnorodność sytuacji klinicznych oraz dużą liczbę nowo zarejestrowanych leków i schematów terapeutycznych, brak bezpośrednich porównań między poszczególnymi schematami chemioterapii i ostatnio również immunochemioterapii, a także różnice w kryteriach włączenia i wyłączenia do badań rejestracyjnych brakuje wystarczających podstaw naukowych, które pozwoliłyby na definitywny wybór optymalnej strategii leczenia nawrotu i/lub oporności PCM. Przy podejmowaniu decyzji o wyborze terapii należy uwzględnić wiele różnych parametrów, w tym wiek i stan kliniczny

Tabela 2.9.12. Wskazania do rozpoczęcia leczenia nawrotu szpiczaka plazmocytoowego (PCM, *plasma cell myeloma*) według *International Myeloma Working Group (IMWG)* (źródło [34])

| Wskazanie | Opis |
|---|--|
| Nawrót kliniczny | <p>Nowe zmiany kostne lub guzy plazmocytowe</p> <p>Znamienne powiększenie rozmiarów istniejących <i>plasmocytoma</i> lub zmian kostnych — powiększenie o 50% (ale min. o 1 cm) łącznej sumy iloczynów przekątnych mierzalnych zmian</p> <p>Hiperkalcemia > 11,5 mg/dl (2,65 mmol/l)</p> <p>Obniżenie hemoglobiny o > 2 g/dl (1,25 mmol/l)</p> <p>Zwiększenie kreatyniny o > 2 mg/dl (177 mmol/l)</p> <p>Zespół nadlepkkości</p> |
| Istotny nawrót biochemiczny u chorego bez nawrotu klinicznego | <p>Podwojenie stężenia białka M w 2 kolejnych pomiarach w odstępie 2 miesięcy, jeżeli wartość wyjściowa wynosiła przynajmniej 5 g/l lub</p> <p>Wzrost w 2 kolejnych pomiarach w odstępie 2 miesięcy co najmniej jednego z parametrów:</p> <ul style="list-style-type: none"> — wartości bezwzględnej białka M w surowicy o ≥ 10 g/l — białka M w moczu z 24-godzinnej zbiórki o ≥ 500 mg — stężenia klonalnego FLC w surowicy o ≥ 20 mg/dl (przy nieprawidłowym stosunku FLC) lub wzrost o 25% |

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

chorego, wywiad dotyczący chorób współistniejących i powikłań związanych z poprzednio stosowanymi lekami, rodzaj wcześniej stosowanych leków i schematów chemioterapii, głębokość i długość odpowiedzi po każdym z wcześniej stosowanych schematów oraz aktualną dostępność nowoczesnych terapii. W wielu krajach, w tym również w Polsce, istnieją ekonomiczne ograniczenia w dostępie do ostatnio zarejestrowanych leków, takich jak pomalidomid, karfilzomib, iksazomib, elotuzumab, panobinostat i daratumumab [36–43]. Ponieważ często refundacja takich leków obejmuje tylko wybrane sytuacje kliniczne (np. określone linie terapii lub terapie skojarzone), wpływa to istotnie na indywidualne decyzje terapeutyczne. W Polsce w 2019 roku spośród najnowszych terapii zarejestrowanych w PCM istniała możliwość refundacji terapii pomalidomidem, karfilzomibem oraz daratumumabem w odniesieniu do ściśle zdefiniowanych sytuacji klinicznych i skojarzeń lekowych.

Z tych względów strategia leczenia nawrotowego/opornego PCM powinna być ustalana indywidualnie na podstawie następujących możliwości (IVD):

- 1) badanie kliniczne z nowym potencjalnie aktywnym lekiem lub schematem — zalecane w każdej sytuacji; obecnie należy szczególnie rozważyć badania kliniczne oceniające immunochemioterapię z zastosowaniem przeciwciała monoklonalnego anty-CD38;
- 2) zastosowanie innego schematu terapeutycznego lub rozszerzenie stosowanego poprzednio schematu o dodatkowy lek/leki o innym mechanizmie działania (z założenia należy wykorzystywać najbardziej aktywne nowoczesne schematy leczenia w jak najwcześniejszych liniach terapii) — zalecane zawsze, gdy odpowiedź na poprzednio stosowany schemat trwała krócej niż 6 miesięcy, i jako opcja, gdy odpowiedź utrzymywała się dłużej;

- 3) powtórzenie leczenia zgodnie z ostatnio stosowanym schematem — możliwe do rozważenia, gdy odpowiedź utrzymywała się co najmniej 6 miesięcy;
- 4) kolejne leczenie HDMel i auto-HSCT — zalecane, gdy remisja po poprzedniej takiej procedurze utrzymywała się co najmniej 12–18 miesięcy;
- 5) przeszczepienie allogeniczných krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) z pełnym lub zredukowanym kondycjonowaniem — do rozważenia u młodszych chorych z grupy wysokiego ryzyka i krótkotrwałą odpowiedzią na optymalną chemioterapię;
- 6) postępowanie paliatywne (radioterapia lub długotrwałe stosowanie małych dawek cyklofosfamid z prednizonem) — zalecane po wyczerpaniu innych opcji leczenia i/ lub u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem powikłań.

Istotnym postępem w terapii nawrotowego/opornego PCM było wprowadzenie talidomidu, a następnie bortezomibu, pierwotnie w monoterapii, następnie w skojarzeniu z deksametazonem, w postaci schematu Vd, którego skuteczność została potwierdzona w badaniach drugiej fazy *Clinical Response and Efficacy Study of bortezomib in the Treatment of refractory myeloma* (CREST) i *Study of Uncontrolled Myeloma Management with proteasome Inhibition Therapy* (SUMMIT) [44], oraz później w skojarzeniu z pegylowaną doksorubicyną [45]. W związku z udowodnioną większą aktywnością i akceptowalną toksycznością schematów trójlekowych, również w terapii nawrotowego PCM, obecnie stosuje się bortezomib w schematach trójlekowych typu VTD, VCD lub PAD. Następnie opracowano jeden z najbardziej skutecznych i przebadanych schematów w leczeniu PCM — skojarzenie lenalidomidu z deksametazonem (Ld). Schemat Ld wykazał przewagę w zakresie odsetka odpowiedzi, PFS i OS w stosunku do monoterapii deksametazonem w dwóch dużych badaniach randomizowanych trzeciej fazy 009 i 010 prowadzonych w Stanach Zjednoczonych i Europie [45, 46]. Schemat Ld jest dostępny w Polsce w postaci programu lekowego i do niedawna stanowił podstawę leczenia nawrotowego/opornego PCM. Wydaje się, że bardzo dobrą opcją zastosowania schematu Ld jest skojarzenie go z bortezomibem w postaci VRD [19].

W ostatnich kilku latach opracowano wiele przełomowych terapii nawrotowego/opornego PCM, opartych na nowych inhibitorach proteasomu (karfilzomib, iksazomib), nowym leku immunomodulującym (pomalidomid), a także lekach z całkowicie nowych grup — przeciwciałach monoklonalnych (daratumumab, elotuzumab) i inhibitorze deacetylazy histonów (panobinostat) [36–43]. Należy podkreślić, że wszystkie oceniane w dużych badaniach trzeciej fazy trójlekowe skojarzenia tych preparatów, oparte na podstawie Ld lub Vd, wykazały przewagę pod kątem PFS, a w części badań również OS, nad schematami Ld lub Vd. Na podstawie tych badań należy stwierdzić, że takie schematy, jak DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon), DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon), KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon), IRd (iksazomib, lenalidomid, deksametazon), ERd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon) i PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon), powinny być rozważane jako pierwszy wybór u chorych na nawrotowego/opornego PCM, jeżeli istnieje możliwość ich zastosowania [36–38, 41, 43, 47] (IA). Bardzo aktywne, w tym również u ciężko przeleczonych pacjentów, okazały się nowe kombinacje dwulekowe, takie jak skojarzenie karfilzomibu z deksametazonem (Kd) lub pomalidomidu z deksametazonem (Pd) [39, 40]. Porównanie skuteczności tych schematów, jak również

ustalenie optymalnej kolejności i miejsca (populacji) ich stosowania wymagają dalszych badań klinicznych. Należy jednak szczególnie podkreślić doskonałą skuteczność immunochemioterapii z daratumumabem (schematy DRd i DVd) w badaniach III fazy POLLUX i CASTOR, w których stwierdzono redukcję względnego ryzyka progresji o ponad 60%, co jest najlepszym wynikiem w historii badań nad leczeniem nawrotowego/opornego PCM [36, 37]. W warunkach polskich w 2019 roku istniała możliwość refundowanego leczenia w ramach programu lekowego zgodnie ze schematami Pd, DVd oraz KRd w odniesieniu do określonych sytuacji klinicznych. Należy podkreślić, że te aktywne opcje leczenia powinny być wykorzystywane w jak najwcześniejszych liniach terapii, co pozwala na pełne wykorzystanie ich potencjału.

W kolejnych nawrotach istnieje możliwość zastosowania leczenia opartego na starszych lekach, między innymi bendamustynie. Możliwe jest skojarzenie z prednizonem (schemat BP) lub schematy trójlekowe, z których najbardziej aktywny wydaje się BVD (bendamustyna, bortezomib, deksametazon) [48].

W pewnych sytuacjach klinicznych należy również rozważyć kwalifikacje chorego z nawrotem PCM do procedury allo-HSCT. Zasadniczo allo-HSCT jest nadal uważany za metodę eksperymentalną w PCM i optymalnie leczenie takie powinno być prowadzone w warunkach badania klinicznego. Wyniki amerykańskiego badania randomizowanego *Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network 0102*, porównującego tandemowy auto-HSCT z kombinacją auto-HSCT–allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem, nie przemawiają za rutynowym stosowaniem allo-HSCT w pierwszej linii leczenia [49] (IA). Podczas analizy wyników leczenia ponad 700 włączonych do badania chorych stwierdzono, że allo-HSCT nie wiąże się z przedłużeniem PFS lub OS zarówno w grupie standardowego, jak i wysokiego ryzyka nawrotu. Ponadto obserwowano wyższą umieralność wczesną w grupie auto–allo-HSCT (12% v. 4%; $p < 0,001$). Natomiast kwalifikacja do allo-HSCT może być rozważona indywidualnie u młodszych chorych z nawrotem PCM bardzo wysokiego ryzyka, najlepiej we wczesnych etapach choroby, szczególnie przy pierwszym nawrocie PCM [8, 9, 49] (IVB). Późne wykonanie allo-HSCT znacznie zmniejsza prawdopodobieństwo uzyskania zadowalającej odpowiedzi i istotnie zwiększa ryzyko powikłań [49].

2.9.6. Obserwacja po leczeniu

Ze względu na bardzo wysokie prawdopodobieństwo nawrotu PCM oraz ryzyko innych powikłań po zakończeniu chemioterapii należy prowadzić regularną obserwację z częstotliwością wizyt kontrolnych co 2–3 miesiące (IVA). Podczas wizyty wskazane jest przeprowadzenie oceny podmiotowej i przedmiotowej pod kątem objawów klinicznych PCM, szczególnie postępującego osłabienia i bólów kostnych, oraz wykonanie badań laboratoryjnych. Minimalny panel zalecanych badań obejmuje ocenę: morfologii krwi obwodowej, stężeń kreatyniny i wapnia w surowicy oraz stężenia białka monoklonalnego w surowicy i moczu za pomocą elektroforezy (IVA). Monitorowanie stężenia sFLC należy przeprowadzić przede wszystkim u chorych, którzy nie wydzielają innego rodzaju białka monoklonalnego (szpiczak niewydzielający z sekrecją FLC, amyloidoza AL), ale jest również bardzo przydatne u pacjentów z chorobą łańcuchów lekkich (IVA).

Badania obrazowe, w tym RTG, CT lub MRI, są zalecane przede wszystkim w przypadku wystąpienia nowych objawów kostnych; można jednak rozważyć dodatkową ocenę radiologiczną kośćca co 12 miesięcy (IVA). Badania szpiku kostnego powinny być przeprowadzone tylko w przypadku podejrzenia nawrotu PCM (IVA) [8, 9].

2.9.7. Rokowanie

Objawowy PCM jest obecnie nowotworem nieuleczalnym u większości chorych. Opracowanie procedury leczenia za pomocą HDMel wspomaganego auto-HSCT, a w jeszcze większym stopniu wprowadzenie do terapii nowych grup leków, w tym immunomodulujących (talidomid, lenalidomid, pomalidomid), inhibitorów proteasomu (bortezomib, karfilzomib, iksazomib), a ostatnio przeciwciał monoklonalnych (daratumumab, elotuzumab), umożliwiają znaczną i postępującą poprawę rokowania w objawowym PCM. W ostatniej dekadzie dzięki zastosowaniu nowych leków uzyskano co najmniej 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 pacjentów z grupy standardowego ryzyka.

Ryzyko ewolucji MGUS do PCM wynosi około 1% rocznie, co oznacza, że nowotwór ten nie rozwinie się u zdecydowanej większości osób z MGUS. W SMM ryzyko progresji do postaci objawowej jest wyższe i wynosi 10% rocznie w ciągu pierwszych 5 lat od rozpoznania, następnie maleje jednak do wielkości takich jak w MGUS.

2.9.8. Szczególne sytuacje kliniczne i stany nagłe

2.9.8.1. Szpiczak plazmocytowy współistniejący z niewydolnością nerek

Niewydolność nerek dotyczy około 20% chorych z nowym rozpoznaniem PCM i około 50% pacjentów w ciągu całego przebiegu klinicznego choroby. Podstawowe znaczenie ma zapobieganie temu powikłaniu przez: 1) utrzymywanie dużej diurezy; 2) unikanie leków nefrotoksycznych; 3) zapobieganie i wyrównywanie hiperurykემii i dyselektrolitemii; 4) zapobieganie zakażeniom układu moczowego i ich leczenie [50] (IVA). U chorych na PCM z nowo zdiagnozowaną niewydolnością nerek, oprócz postępowania objawowego, kluczową rolę odgrywa szybkie włączenie chemioterapii, której celem jest zahamowanie produkcji wybitnie nefrotoksycznych FLC — może to ograniczyć postęp niewydolności i spowodować poprawę funkcji nerek. W terapii zawsze powinno się stosować duże dawki deksametazonu, a schematem, który dotychczas wykazuje najszybsze działanie i jest rekomendowany przez IMWG — a zatem powinien być traktowany jako leczenie z wyboru — jest skojarzenie deksametazonu z bortezomibem (VD) (IVA) [50]. Ze względu na potencjalnie większą skuteczność można stosować schematy trójlekowe zawierające jako podstawę bortezomib i deksametazon (VTD, VCD i PAD), ale konieczne może być dostosowanie dawki trzeciego leku do stopnia niewydolności nerek (IVB). Uważa się, że talidomid nie wymaga dostosowywania dawki, natomiast w przypadku dokсорubicyny i cyklofosfamidu rekomenduje się redukcję dawki leku przy znacznym obniżeniu filtracji kłębkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) (< 10 ml/min).

Podczas leczenia tej grupy pacjentów równie istotne jest unikanie leków i procedur nefrotoksycznych, na przykład bisfosfonianów (przeciwwskazane u chorych ze wskaźnikiem GFR < 30 ml/min), oraz zachowanie odpowiedniej podaży płynów i diurezy.

2.9.8.2. 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. 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 terapii talidomidem lub bortezomibem, należy zmodyfikować dawkowanie zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, a gdy takie postępowanie nie przynosi efektu, powinno się odstawić lek. Leczeniem z wyboru opornego/nawrotowego PCM przebiegającego z istotną polineuropatią (stopień 3. lub 4.) jest skojarzenie lenalidomidu z deksametazonem (schemat Ld) (IVA). Alternatywą dla takiego leczenia są schematy zawierające bendamustynę.

Brakuje skutecznego leczenia bólu neuropatycznego polineuropatii. W terapii objawowej bólu neuropatycznego główną rolę odgrywają gabapentynoidy (pregabalina i gabapentyna); stosuje się również trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i adrenaliny, leki przeciwpadaczkowe i opioidy.

2.9.8.3. Powikłania zakrzepowo-zatorowe

Ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym zagrażającej życiu zatorowości płucnej, jest u chorych na PCM duże. Szczególnie istotne zagrożenie takimi powikłaniami dotyczy pacjentów leczonych talidomidem lub lenalidomidem, w przypadku gdy leki te są kojarzone ze steroidoterapią i/lub polichemioterapią. Powikłania zakrzepowo-zatorowe są najczęstsze w pierwszych miesiącach terapii PCM. W celu wyboru odpowiedniej metody profilaktyki przeciwzakrzepowej przed rozpoczęciem chemioterapii należy dokonać oceny współistniejących czynników ryzyka żyłnej 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) [51] (IVA). Następnie profilaktykę powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów leczonych skojarzoną terapią zawierającą lek immunomodulujący należy zastosować odpowiednio (IVA):

- u pacjentów z nie więcej niż 1 czynnikiem ryzyka — kwas acetylosalicylowy w dawce 75–150 mg/dobę doustnie;
- u pozostałych chorych — heparynę drobnocząsteczkową podskórną w dawce odpowiadającej 40 mg/dobę enoksyparyny lub alternatywnie można podawać doustny antykoagulant w dawce terapeutycznej (docelowa wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego [INR, *international normalized ratio*] w granicach 2–3); ponieważ ryzyko incydentów zatorowo-zakrzepowych jest najwyższe podczas począt-

kowego okresu terapii, dopuszcza się zmianę terapii na kwas acetylosalicylowy po 4 miesiącach leczenia. Dotychczas u chorych na PCM nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających skuteczność nowych antykoagulantów, takich jak rywaroksaban i dabigatran;

- jeśli mimo profilaktyki u pacjenta z PCM wystąpi powikłanie zakrzepowo-zatorowe, jego leczenie należy prowadzić standardowo.

2.9.8.4. Powikłania kostne

Występowanie powikłań kostnych w przebiegu PCM wpływa negatywnie na jakość życia chorych. Możliwości leczenia są ograniczone. W przypadku złamań kompresyjnych kręgow należy rozważyć stabilizację, kyfoplastykę balonową lub wertebroplastykę po konsultacji neurochirurgicznej i ortopedycznej. Dodatkową opcją leczenia powikłań kostnych jest radioterapia, szczególnie zalecana w przypadku umiejscowionego bólu kostnego.

Największe znaczenie w zapobieganiu nowym powikłaniom kostnym ma odpowiednio szybkie rozpoczęcie skutecznej chemioterapii (IVA). Wszystkie stosowane leki przeciwnowotworowe pośrednio lub bezpośrednio hamują nadmierną aktywność osteoklastów w PCM, natomiast w przypadku bortezomibu wykazano dodatkowy efekt stymulacji osteoblastów. Oprócz chemioterapii w profilaktyce powikłań kostnych najlepiej udokumentowano działanie leków z grupy bisfosfonianów. Zaleca się rozpoczęcie leczenia bisfosfonianami dożylnymi (kwas zoledronowy, pamidronat) u wszystkich chorych na PCM, u których stosuje się chemioterapię (IVA). Lekiem z wyboru powinien być kwas zoledronowy, ponieważ w badaniach klinicznych wykazano, że może on również niezależnie wydłużać czas życia chorych (IVA). 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 dentystrycznych (IVA). Jeżeli istnieje konieczność wykonania inwazyjnego zabiegu stomatologicznego, należy wstrzymać terapię bisfosfonianami na 2 miesiące przed taką procedurą i wdrożyć ponownie 2 miesiące po niej. Czas trwania leczenia bisfosfonianami nie jest dokładnie ustalony, ale najczęściej przyjmuje się 2 lub 3 lata z możliwością kontynuacji leczenia bezterminowo. W przypadku nawrotu PCM należy ponownie rozpocząć podawanie tych leków.

2.9.8.5. 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, zwłaszcza 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; podawanie bisfosfonianów dożylnie (jeżeli nie występuje ciężka niewydolność nerek); stosowanie glikokortykosteroidów, ewentualnie dołączenie kalcytoniny (IVA). W przypadku braku skuteczności takiego postępowania należy zastosować dializoterapię.

2.9.8.6. Monoklonalna gammapatia IgG/IgA o nieokreślonym znaczeniu

Gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu nie-IgM (IgG/IgA), stanowiąca stadium przednowotworowe PCM, występuje z dużą i narastającą z wiekiem częstością i dotyczy około 3% osób powyżej 50. roku życia [1–3]. Ryzyko progresji do PCM jest zbliżone do 1% rocznie i utrzymuje się przez całe życie.

Na etapie diagnostyki MGUS należy wykluczyć PCM i SMM, inne choroby limfoproliferacyjne, a także choroby autoimmunizacyjne i przewlekłe stany zapalne. Następnie, zgodnie z zaleceniami IMWG, pacjenci z rozpoznaniem MGUS wymagają monitorowania pod kątem progresji do PCM, przy czym intensywność obserwacji powinna zależeć od kategorii ryzyka progresji [52] (IVA). Monitorowanie chorego z MGUS powinno obejmować ocenę kliniczną i pomiar stężenia białka M, nie ma natomiast wskazań do systematycznego powtarzania biopsji szpiku i badań obrazowych kości u pacjentów bez objawów klinicznych (IVA).

W przypadku MGUS niskiego ryzyka, który charakteryzuje się: klasą IgG białka M, stężeniem białka M w surowicy poniżej 15 g/l oraz prawidłowym stosunkiem FLC w surowicy, zaleca się przeprowadzenie pierwszej wizyty kontrolnej po 6 miesiącach, a następnych co 2–3 lata lub w razie wystąpienia objawów klinicznych. Pozostali pacjenci, należący do pośredniej i wysokiej kategorii ryzyka progresji, powinni być ocenieni wstępnie po 6 miesiącach i monitorowani corocznie. Ze względu na znikome ryzyko progresji, a także wysoką częstość MGUS w populacji ogólnej obserwacja taka powinna być prowadzona przede wszystkim w poradni podstawowej opieki zdrowotnej. Nie zaleca się obecnie żadnej formy leczenia lub profilaktyki progresji MGUS [52] (IVB).

Piśmiennictwo

1. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A. i wsp. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 1272375–1272390.
2. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. i wsp. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014; 15: e538–e548.
3. Palumbo A., Avet-Loiseau H., Oliva S. i wsp. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33: 2863–2869.
4. Kumar S., Paiva B., Anderson K.C. i wsp. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016; 17: e328–e346.
5. Bianchi G., Anderson K.C. Understanding biology to tackle the disease: multiple myeloma from bench to bedside, and back. *C.A. Cancer J. Clin.* 2014; 64: 422–444.
6. Brioli A., Melchor L., Cavo M., Morgan G.J. The impact of intra-clonal heterogeneity on the treatment of multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 2014 ; 165: 441–54.
7. Chapman M.A., Lawrence M.S., Keats J.J. i wsp. Initial genome sequencing and analysis of multiple myeloma. *Nature* 2011; 471: 467–472.

8. Dmoszyńska A., Walter-Croneck A., Pieńkowska-Grela B. i wsp. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytowych na rok 2016. *Acta Hematol. Pol.* 2016; 47: 39–85.
9. National Comprehensive Cancer Network. Multiple Myeloma (Version 3.2017). Dostępne na: www.nccn.org (dostęp: 31.03.2017).
10. Sonneveld P., Avet-Loiseau H., Lonial S. i wsp. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood* 2016; 127: 2955–2962.
11. Greipp P.R., San Miguel J., Durie B.G. i wsp. International staging system for multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3412–3420.
12. 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.
13. Attal M., Harousseau J.L., Stoppa A.M. i wsp. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *Intergroupe Français du Myélome. N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 91–97.
14. Attal M., Lauwers-Cances V., Hulin C. i wsp. Autologous Transplantation for multiple myeloma in the era of new drugs: a phase III study of the Intergroupe Francophone Du Myelome (FM/DFCI 2009 Trial). *Blood* 2015; 126 (supl.): abstrakt 391.
15. Cavo M., Palumbo A., Zweegman S. i wsp. Upfront autologous stem cell transplantation (ASCT) versus novel agent-based therapy for multiple myeloma (MM): a randomized phase 3 study of the European Myeloma Network (EMN02/H095 MM trial). *J. Clin. Oncol.* 2016; 34 (supl.): abstrakt 8000.
16. Moreau P., Hulin C., Macro M. i wsp. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013–04 trial. *Blood* 2016; 127: 2569–2574.
17. Mai E., Bertsch U., Dürig J. i wsp. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAd) in newly diagnosed myeloma. *Leukemia* 2015; 29: 1721–1729.
18. Richardson P.G., Weller E., Lonial S. i wsp. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010; 116: 679–686.
19. Kumar S., Flinn I., Richardson P.G. i wsp. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood* 2012; 119: 4375–4382.
20. Avet-Loiseau H., Moreau P., Attal M. i wsp.; on behalf of IFM and HOVON. Efficacy of daratumumab (DARA) + bortezomib/thalidomide/dexamethasone (D-VTd) in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma (TE NDMM) based on minimal residual disease (MRD) status: analysis of the CASSIOPEIA trial. *J. Clin. Oncol.* 2019; 37 (supl.): abstrakt 8017.
21. Rosiñol L., Oriol A., Teruel A.-I. i wsp. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood* 2012; 120: 1589–1596.
22. Mateos M.V., Richardson P.G., Schlag R. i wsp. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2259–2266.
23. Benboubker L., Dimopoulos M.A., Dispenzieri A. i wsp. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 906–917.
24. Facon T., Kumar S., Plesner T. i wsp.; MAIA Trial Investigators. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380: 2104–2115.
25. Mateos M.V., Dimopoulos M.A., Cavo M. i wsp.; ALCYONE Trial Investigators. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378: 518–528.
26. Durie B.G., Hoering A., Abidi M.H. i wsp. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 519–527.

27. Kapoor P., Rajkumar S.V., Dispenzieri A. i wsp. Melphalan and prednisone versus melphalan, prednisone and thalidomide for elderly and/or transplant ineligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *Leukemia* 2011; 25: 689–696.
28. Engelhardt M., Dold S.M., Ihorst G. i wsp. Geriatric assessment in multiple myeloma patients: validation of the International Myeloma Working Group (IMWG) score and comparison with other common comorbidity scores. *Haematologica* 2016; 101: 1110–1119.
29. Cavo M., Pantani L., Petrucci M.T. i wsp. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2012; 120: 9–19.
30. Attal M., Lauwers-Cances V., Marit G. i wsp. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 1782–1791.
31. McCarthy P.L., Owzar K., Hofmeister C.C. i wsp. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 1770–1781.
32. Sonneveld P., Schmidt-Wolf I.G., van der Holt B. i wsp. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 2946–2955.
33. Stewart A.K., Trudel S., Bahlis N.J. i wsp. A randomized phase 3 trial of thalidomide and prednisone as maintenance therapy after ASCT in patients with MM with a quality-of-life assessment: the National Cancer Institute of Canada Clinicals Trials Group Myeloma 10 Trial. *Blood* 2013; 121: 1517–1523.
34. Sonneveld P., Broijl A. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Haematologica* 2016; 101: 396–406.
35. Laubach J., Garderet L., Mahindra A. i wsp. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 2016; 30: 1005–1017.
36. Dimopoulos M.A., Oriol A., Nahi H. i wsp. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 1319–1331.
37. Palumbo A., Chanan-Khan A., Weisel K. i wsp. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 754–766.
38. Stewart A.K., Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A. i wsp. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 142–152.
39. Dimopoulos M.A., Moreau P., Palumbo A. i wsp. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 27–38.
40. San Miguel J., Weisel K., Moreau P. i wsp. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 1055–1066.
41. Lonial S., Dimopoulos M., Palumbo A. i wsp. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 621–631.
42. San-Miguel J.F., Hungria V.T., Yoon S.S. i wsp. Overall survival of patients with relapsed multiple myeloma treated with panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone (the PANORAMA 1 trial): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2016; 3: e506–e515.
43. Moreau P., Masszi T., Grzasko N. i wsp. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374: 1621–1634.
44. Jagannath S., Richardson P.G., Barlogie B. i wsp. Bortezomib in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with less than optimal response to bortezomib alone. *Haematologica* 2006; 91: 929–934.
45. Orłowski R., Nagler A., Sonneveld P. i wsp. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3892–39029.
46. Weber D.M., Chen C., Niesvizky R. i wsp. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2133–2142.

47. Richardson P.G., Oriol A., Beksac M. i wsp.; OPTIMISMM trial investigators. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20: 781–794.
48. Ludwig H., Kasparu H., Leitgeb C. i wsp. Bendamustine-bortezomib-dexamethasone is an active and well-tolerated regimen in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 2014; 123: 985–991.
49. 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.
50. Dimopoulos M.A., Sonneveld P., Leung N. i wsp. International Myeloma Working Group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34: 1544–1557.
51. Palumbo A., Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A. i wsp. Prevention of thalidomide and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008; 22: 414–423.
52. Kyle R.A., Durie B.G., Rajkumar S.V. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010; 24: 1121–1127.