

DIAGNOSTYKA I LECZENIE NA PODSTAWIE NAJNOWSZYCH ZALECEŃ ESMO  
(EUROPEAN SOCIETY OF MEDICAL ONCOLOGY)

## SZPICZAK PLAZMOCYTOWY

ARTUR JURCZYSZYN, MAGDALENA OLSZEWSKA-SZOPA

Szpiczak plazmocytowy (MM) został opisany po raz pierwszy w 1844 roku w Anglii; chorą była 39-letnia Sarah Newbury, którą leczono rabarbarem i skórkami pomarańczy. MM jest interdyscyplinarnym nowotworem, który wymaga kompleksowej terapii specjalistów z różnych dziedzin oraz aktywnej współpracy lekarzy rodzinnych. MM obecnie rozpoznawany jest coraz częściej dzięki postępowi wiedzy medycznej, ale etiologia nadal nie została wyjaśniona. Zarówno z uwagi na lepsze i wcześniejsze rozpoznawanie, jak i znaczny postęp w terapii pacjenci ze szpiczakiem żyją trzykrotnie dłużej niż jeszcze 10-15 lat temu. Nadal pozostaje on jednak nieuleczalny.



1 Rozsiana osteoliza kostna u chorego ze szpiczakiem

**S**zpiczak plazmocytowy stanowi 1% wszystkich nowotworów oraz 10-15% nowotworów hematologicznych. Częstość jego występowania w Europie szacuje się na 4,5-6,0/100 000. To choroba przede wszystkim osób starszych, średnia wieku w chwili rozpoznania wynosi 72 lata. Zdarzają się jednak zachorowania w wieku średnim,

a nawet we wczesnej młodości. Rozwój szpiczaka prawie zawsze poprzedza okres gammopatii monoklonalnej – MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance), w którym stwierdza się jedynie niewielkie stężenie białka monoklonalnego bez zajęcia szpiku oraz uszkodzenia narządów w przebiegu choroby.

**TABELA 1. RÓŻNICOWANIE MGUS, SZPICZAKA TLĄCEGO SIĘ ORAZ OBJAWOWEGO**

| <b>MGUS</b>   | <b>Szpiczak tlący się</b>   | <b>Szpiczak objawowy</b>   |
|---|---|--|
| Białko-M w surowicy <30g/l;   | białko-M w surowicy >30g/l<br>lub/i DZM > 500 mg/dobę               | białko-M w surowicy lub/i DZM obecny<br>(nie w szpiczaku niewydzielającym) |
| <b>oraz</b>   | <b>lub</b>  | <b>oraz</b>  |
| Odsetek klonalnych plazmocytów<br>w szpiku kostnym < 10%  | odsetek klonalnych plazmocytów<br>w szpiku kostnym 10-60%           | klonalne plazmocyty obecne w szpiku<br>kostnym                             |
| <b>oraz</b>   | <b>oraz</b>   | <b>oraz</b>  |
| Bez uszkodzenia narządów związanego<br>z chorobą (bez SLiM-CRAB)  | bez uszkodzenia narządów<br>związanego z chorobą<br>(bez SLiM-CRAB) | uszkodzenie narządów związane z chorobą<br>(obecne SLiM-CRAB)              |
| MGUS – gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu;<br>białko-M – białko monoklonalne;<br>DZM – dobowy zbiórka moczu |   |  |

TABELA 2. KRYTERIA SLIM-CRAB – USZKODZENIA NARZĄDOWEGO W SZPICZAKU

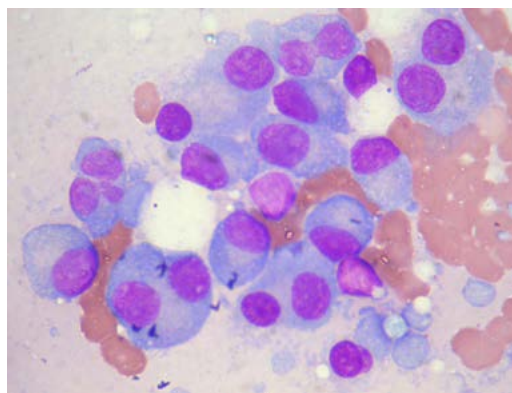
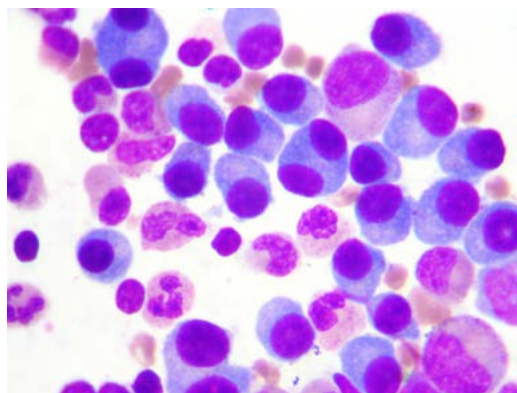
|  |   |
|--|---|
| <b>C</b> (Calcium – wapń)  | skorygowane stężenie wapnia w surowicy >0,25 mmol/l (>1 mg/dl) powyżej górnej granicy wartości referencyjnej lub >2,75 mmol/l (>11 mg/dl)                                   |
| <b>R</b> (Renal Insufficiency – niewydolność nerek)                | stężenie kreatyniny w surowicy >177 mmol/l (>2 mg/dl) lub klirens kreatyniny <40 ml/min   |
| <b>A</b> (Anemia – niedokrwistość)                                 | stężenie hemoglobiny 2 g/dl poniżej dolnej wartości referencyjnej lub <10 g/dl  |
| <b>B</b> (Bones – kości)   | jedno ognisko osteolityczne lub więcej w klasycznym badaniu radiologicznym, tomografii komputerowej (CT) lub badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej (PET-CT)              |
| <b>S</b> (Sixty – 60)  | odsetek klonalnych plazmacytów w szpiku lub biopsji tkankowej co najmniej 60%   |
| <b>Li</b> (Light Chains – łańcuchy lekkie)                         | stosunek stężenia klonalnych do nieklonalnych wolnych łańcuchów lekkich w surowicy co najmniej 100, przy czym stężenie łańcucha klonalnego w surowicy co najmniej 100 mg/dl |
| <b>M</b> (Magnetic Resonance – tomografia rezonansu magnetycznego) | obecność co najmniej dwóch ogniskowych nacieków w badaniu rezonansu kośćca (Whole Body STIR) o wymiarze co najmniej 5mm każdy   |

## DIAGNOSTYKA

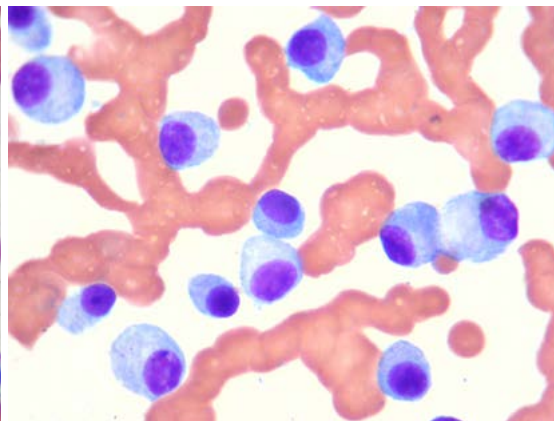
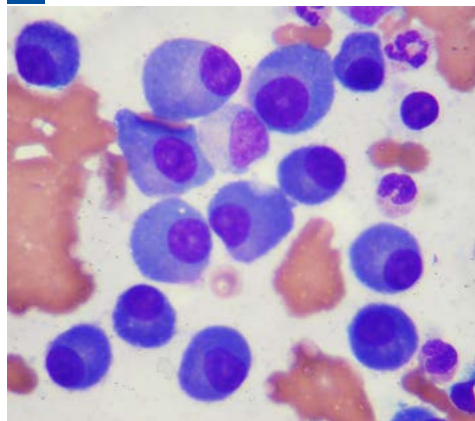
Diagnoza MM opiera się na stwierdzeniu nacieku klonalnych plazmacytów w szpiku kostnym (fot. 2) oraz

obecności białka monoklonalnego we krwi lub/i moczu. Warto pamiętać, że zdarzają się przypadki szpiczaka niewydzielającego lub nieprodukującego, gdy nie można wykazać białka monoklonalnego. Jeżeli pacjent spełnia kryteria szpiczaka, ale nieobecne są tzw. kryteria narządowe (tabele 1 i 2), rozpoznaje się szpiczaka tłącego się (SMM – smouldering myeloma). Tylko taka

postać MM nie wymaga leczenia. Konieczna jest jednak uważna obserwacja, bo przez pierwszych pięć lat



2 Nacieki plazmocytarne oraz rulonizacja erytrocytów w szpiczaku plazmocytowym



Autorem zdjęć jest dr Marta Szostek z Katedry Hematologii UJ CM

TABELA 3. SKALA ISS – INTERNATIONAL STAGING SYSTEM

| ISS 1                                       | ISS 2  | ISS 3           |
|---|--|-----------------|
| b2-M < 3,5 mg/l;<br>alb > 3,5 g/dl          | b2-M < 3,5 mg/l;<br>alb < 3,5 g/dl<br>lub<br>b2-M 3,5–5,5 mg/l | b2-M > 5,5 mg/l |
| B2-M – beta2 mikroglobulina; alb – albuminy |  |                 |

TABELA 4. SKALA RISS – REVISED INTERNATIONAL SCORING SYSTEM

| RISS - 1  | RISS - 2                      | RISS - 3   |
|---|-------------------------------|--|
| Stadium I ISS + standardowe ryzyko zaburzeń chromosomalnych (CA) za pomocą iFISH + prawidłowy LDH | nie spełnia kryteriów 1 ani 2 | stadium III ISS + czynniki wysokiego ryzyka zaburzeń chromosomalnych (CA) za pomocą iFISH lub/i wysoki LDH |
| iFISH - interfazowa fluorescencyjna hybrydyzacja in situ; LDH – dehydrogenaza mleczanowa          |                               |  |

| CA za pomocą iFISH  |
|---|
| Wysokie ryzyko: obecność delekcji del(17p) oraz/lub translokacji t(4;14) oraz/lub translokacji t(14;16) |
| Standardowe ryzyko: brak wysokiego ryzyka zaburzeń chromosomalnych (CA)                                 |

około 10% przypadków rocznie transformuje do objawowego szpiczaka, później ryzyko rozwoju choroby objawowej spada.

Najprostszą, przesiewową metodą wykrycia białka monoklonalnego jest elektroforeza (proteinogram). Jednak do precyzyjnego rozpoznania konieczne jest wykonanie badania immunofiksacji białek, które określi rodzaj łańcuchów zarówno ciężkich (IgG, IgA, IgD, IgE, IgM), jak i lekkich (kappa, lambda). Zajęcie szpiku przez plazmocyty bada się, wykonując biopsję cienkoigłową (badanie mielogramu), rekomendowana jest również trepanobiopsja (badanie histopatologiczne). Obecnie zaleca się także przeprowadzenie badań cytogenetycznych ze szpiku istotnych dla ustalenia rokowania. Są to przede wszystkim badania zaburzeń chromosomalnych metodą FISH (fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ*). Standardem w ocenie uszkodzenia kości staje się niskodawkowe badanie tomografii całego ciała (WBLD-CT) – dokładniejsze niż stosowane jeszcze klasyczne badania radiologiczne (fot. 1). WBLD-CT nie wymaga stosowania kontrastu. Przy podejrzeniu kompresji rdzenia kręgowego zaleca się wykonanie badania rezonansu magnetycznego danego odcinka. Coraz częściej wykorzystywane jest również badanie PET-CT.

Szpiczak jest chorobą o bardzo niejednorodnym obrazie klinicznym i przebiegu. Stąd kolejne próby ustalenia modeli prognostycznych. Najważniejszy jest międzynarodowy wskaźnik ISS i jego modyfikacje z zastosowaniem badań cytogenetycznych FISH (tabela 3 i 4).

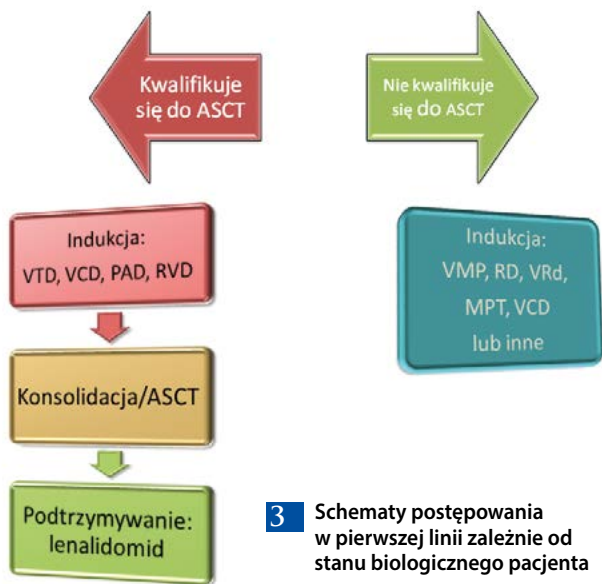
Wraz z postępowaniem w zakresie diagnostyki doszło do znacznego zróżnicowania w ocenie odpowiedzi osiągniętej po leczeniu. Wyróżnia się m.in. kilka stopni w obrębie całkowitej odpowiedzi CR zależnie od obrazu białek krwi, szpiku i badań kości.

## TERAPIA PIERWSZEJ LINII

Tradycyjne chemioterapeutyki straciły na znaczeniu w leczeniu MM. Do obecnie stosowanych leków należą leki immunomodulujące, m.in. talidomid, lenalidomid, pomalidomid oraz inhibitory proteasomu, m.in. bortezomib, karfilzomib, ixazomib. Uzupełnieniem każdej terapii pozostają glikokortykosteroidy. Zastosowanie nowych leków umożliwiło przeniesienie terapii szpiczaka do ambulatoriów, co znacznie poprawiło komfort życia i bezpieczeństwo pacjentów. Leczenie różni się zależnie od możliwości zastosowania autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych szpiku (ASCT), które nadal pozostaje standardem u tzw. młodszych chorych <70 r.ż., w dobrym stanie klinicznym.

## PACJENCI KWALIFIKUJĄCY SIĘ DO ASCT

Na etapie leczenia indukującego preferowane są schematy trzylekowe, szczególnie VTD (bortezomib, talidomid, dexametazon) oraz VCD (bortezomib, cyklofosfamid, dexametazon) – rys. 3. Po trzech-czterech cyklach leczenia wykonuje się ocenę. Po uzyskaniu przynajmniej częściowej remisji przeprowadza się ASCT. Trwają badania nad rolą i składem ewentualnej terapii konsolidującej. Mniej kontrowersji budzi leczenie



**CTD** – cyklofosamid, talidomid, deksametazon; **MP** – melfalan, prednizon; **MPT** – melfalan, prednizon, talidomid; **PAD** – bortezomib, doksorubicyna, deksametazon; **Rd** – lenalidomid plus niska dawka deksametazonu; **RVD** – lenalidomid, bortezomib, deksametazon; **VCD** – bortezomib, cyklofosamid, deksametazon; **VMP** – bortezomib, melfalan, prednizon; **VRd** – lenalidomid plus niska dawka deksametazonu plus bortezomib; **VTD** – bortezomib, talidomid, deksametazon.

podtrzymujące. Udowodniono, że leczenie podtrzymujące lenalidomidem wydłuża życie chorych. Niestety nie jest ono refundowane w Polsce.

### PACJENCI NIEKWALIFIKUJĄCY SIĘ DO ASCT

W Polsce najczęściej stosuje się schemat VMP (bortezomib, melfalan, encorton) oparty na inhibitorach proteasomu. Alternatywny schemat Rd (lenalidomid, encorton) nie jest dostępny w pierwszej linii z przyczyn finansowych (brak refundacji w tym wskazaniu). Leczenie indukujące trwa około roku, a w wypadku schematu Rd może być prowadzone do czasu progresji choroby.

### LECZENIE NAWROTU

Wybór terapii zależy od wielu czynników. Należą do nich czas trwania odpowiedzi na uprzednio zastosowane leczenie, stan pacjenta, w tym wydolność nerek, ewentualne skutki uboczne po wcześniejszych liniach leczenia, szczególnie neuropatia i przebyta

zakrzepica. W latach 2015-2016 w Unii Europejskiej zatwierdzono w chorobie opornej i nawrotowej stosowanie leku immunomodulującego nowej generacji – pomalidomidu, inhibitorów proteasomu: karfilzomib, ixazomib oraz przeciwciał monoklonalnych: elotuzumab i daratumumab. Na razie nie są one jednak refundowane w Polsce.

### SYTUACJE SZCZEGÓLNE

**Szpiczak odosobniony (plazmocytoza).** Stwierdza się tu naciek plazmocytoz zlokalizowany poza szpikiem: w kościach lub poza nimi. Ma on formę izolowaną, nie wykazuje się poza nim zajęcia szpiku ani uszkodzenia narządów. Stosuje się radykalną radioterapię jako leczenie miejscowe. Pacjenci wymagają jednak uważnej obserwacji z uwagi na dużą częstość progresji choroby do postaci uogólnionej w stosunkowo krótkim terminie.

**Białaczkę plazmocytozową** po raz pierwszy opisaną 110 lat temu przez prof. Antoniego Gluzińskiego rozpoznaje się, jeśli plazmocyty stanowią we krwi obwodowej  $>2 \times 10^9/l$  lub jeśli stanowią  $>20\%$  krwinek białych. Wiadomo, że ta postać choroby cechuje się znacznie gorszym rokowaniem. Dotychczas nie udało się ustalić dedykowanych schematów postępowania.

### LECZENIE CHOROBY KOSTNEJ

Standardem leczenia choroby kostnej w MM są bisfosfoniany stosowane we wlewach dożylnych raz w miesiącu. Obydwa dostępne preparaty mają zbliżoną skuteczność, przewagą kwasu zoledronowego jest krótki czas podawania (ok. 15 min) w porównaniu do kwasu pamidronowego (ok. 4 h). Istotne jest dostosowanie dawki leku do stanu nerek (mierzonego GFR), a w przypadku ich znacznego uszkodzenia ( $GFR < 30 ml/min$ ) odstępnie od podawania bisfosfonianów. Innym ważnym aspektem bezpieczeństwa jest ryzyko martwicy kości żuchwy. Obecnie zaleca się zakończenie podawania bisfosfonianów po dwóch latach, a ponowne zastosowanie w razie progresji choroby. Leki o innym mechanizmie działania jak przeciwciało przeciw RANKL – denosumab, stosowane już w onkologii guzów litych, w szpiczaku pozostają w fazie badań.

W przypadkach zmian litycznych, złamań patologicznych w obrębie trzonów kręgowo warto rozważyć zabieg wertebroplastyki lub kyfoplastyki.

Stan nagły, czyli kompresja rdzenia kręgowego przez naciek szpiczaka lub złamany krąg wymagają szybkiego włączenia do leczenia dużych dawek glikokortykosteroidów oraz radioterapii. Wskazania do leczenia operacyjnego w takich przypadkach rozważa się indywidualnie.

## CYTOPENIE

Niedokrwistość pojawiająca się w przebiegu choroby, zależna od niej samej oraz spowodowana terapią może ustępować po zastosowaniu rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny i darbopoetyny. Nie należy doprowadzać do przekroczenia stężenia hemoglobiny ponad 12 g/dl, gdyż grozi to wzrostem ryzyka zakrzepicy, które w szpiczaku i tak jest wysokie. W przypadku głębokiej granulocytopenii w trakcie chemioterapii zaleca się stosowanie czynników wzrostu granulocytów: filgrastym i jego pochodne. Profilaktyczna antybiotykoterapia nie jest rutynowo proponowana, z wyjątkiem terapii opartej na inhibitorach proteasomu, gdzie należy podawać acyklovir w ramach profilaktyki zakażeń wirusem opryszczki i półpaśca.

## NIWYDOLNOŚĆ NEREK

Przy uszkodzeniu nerek spowodowanym białkiem monoklonalnym szczególnie korzystny wpływ ma stosowanie bortezomibu. Inne inhibitory proteasomu są pod tym kątem badane. Nadal też trwa ewaluacja przydatności dializ z użyciem filtrów high cut-off mających usuwać wolne łańcuchy lekkie.

## POWIĘKLANIA ZAKRZEPOWE

Ryzyko wystąpienia zakrzepicy u pacjentów ze szpiczakiem wynosi średnio 3-4%, rośnie jednak znacząco przy zastosowaniu leków immunomodulujących, szczególnie w skojarzeniu z glikokortykosteroidami. Dodatkowo mniejsza mobilność pacjentów spowodowana uszkodzeniem kręgosłupa, ewentualne stosowanie erytropoetyny, leków przeciwbólowych oraz wcześniej istniejące czynniki indywidualnie zależne od pacjenta

### Czynniki ryzyka zakrzepowego



4

znacznie zwiększają ryzyko powikłań prozakrzepowych (rys. 4).

Aktualne zalecenia dotyczą przede wszystkim pacjentów rozpoczynających terapię lekami immunomodulującymi. Przy braku czynników ryzyka prozakrzepowego zaleca się stosowanie kwasu acetylosalicylowego, jeśli jednak stwierdza się zwiększone ryzyko, to konieczne jest leczenie przeciwkrzepliwie w pełnych dawkach (heparyna drobnocząsteczkowa lub warfaryna).

## OBSERWACJA

Po zakończeniu leczenia pacjenci są kontrolowani co 3 miesiące z oceną morfologii, parametrów funkcji nerek, stężenia wapnia oraz pod kątem obecności białka monoklonalnego. Badania obrazowe są wykonywane w przypadku podejrzenia klinicznego progresji kostnej – dolegliwości bólowych.

Choć nadal panuje przekonanie, że szpiczak jest chorobą nieuleczalną, to w dobie nowych leków jest szansa na zmianę tego stanu rzeczy.

ARTUR JURCZYŚYŃ  
specjalista chorób wewnętrznych, hematolog

MAGDALENA OLSZEWSKA-SZOPA  
specjalista chorób wewnętrznych, hematolog