



12650 Riverside Drive, Suite 206
North Hollywood, CA 91607 USA

Telefon:

+1 800-452-CURE (2873)
(USA i Kanada)

+1 818-487-7455
(świat)

Faks: +1 818-487-7454

TheIMF@myeloma.org
myeloma.org



Krótkie omówienie

choroby i opcji leczenia

Wydanie 2015 | Przygotował: Brian G.M. Durie, MD



Publikacja fundacji **International Myeloma Foundation**

Zmieniamy codzienność **znajdziemy lekarstwo**



O fundacji International Myeloma Foundation

Założona w roku 1990, International Myeloma Foundation (IMF, międzynarodowa fundacja do spraw szpiczaka), jest najstarszą i największą na świecie organizacją pożytku publicznego zajmującą się problematyką dotyczącą szpiczaka mnogiego. Skupia ona ponad 350 000 członków w 140 krajach, angażując się w pomoc pacjentom, członkom ich rodzin i społeczności medycznej. IMF oferuje szeroki zakres programów w zakresie **badania, edukacji, wsparcia i działań społecznych**:

BADANIA IMF jest liderem globalnej współpracy w zakresie badań nad szpiczakiem mnogim. Organizacja ta wspiera badania naukowe, a od 1995 roku udzieliła ponad 100 grantów czołowym młodym i starszym naukowcom. Ponadto IMF w najbardziej skuteczny i unikalny sposób łączy ze sobą czołowych ekspertów z całego świata poprzez International Myeloma Working Group (IMWG, Międzynarodową Grupę Roboczą ds. Szpiczaka), która publikuje w prestiżowych pismach medycznych, wyznacza kierunki poszukiwań nowoczesnych metod terapeutycznych i wspiera nowe pokolenia innowacyjnych badaczy oraz poprawia jakość życia przez lepszą opiekę.

EDUKACJA Na całym świecie za pośrednictwem IMF organizowane są seminaria edukacyjne dla pacjentów i ich rodzin, warsztaty dla ośrodków medycznych i regionalne warsztaty społeczne. Na tych spotkaniach pacjenci i ich rodziny otrzymują aktualne informacje, prezentowane przez czołowych specjalistów i naukowców zajmujących się problematyką związaną ze szpiczakiem mnogim. Nasza biblioteka, obejmująca ponad 100 publikacji przeznaczonych dla pacjentów, opiekunów i pracowników służby zdrowia, jest aktualizowana corocznie, a jej zasoby udostępniane są bezpłatnie. Publikacje dostępne są w ponad 20 językach.

WSPARCIE Nasza infolinia dostępna pod numerem +1 818-487-7455 jest obsługiwana przez koordynatorów odpowiadających na pytania i udzielających wsparcia oraz informacji przez telefon i e-mail tysiącom rodzin rocznie. IMF utrzymuje sieć ponad 150 grup wsparcia i oferuje szkolenia setkom pacjentów, opiekunom i pielęgniarcom zgłaszającym się do prowadzenia grup w społecznościach lokalnych.

DZIAŁANIA SPOŁECZNE W programie działań społecznych IMF szkolą się i otrzymują wsparcie osoby mające styczność ze szpiczakiem, działające na rzecz kwestii zdrowotnych istotnych dla środowiska chorych na szpiczaka. Pracując na poziomie stanowym i federalnym, IMF prowadzi dwie koalicje działające na rzecz równości w ubezpieczeniach zdrowotnych. Tysiące przeszkolonych przez IMF działaczy co roku pozytywnie wpływa na sprawy kluczowe dla społeczności chorych na szpiczaka mnogiego.

Dowiedz się więcej o tym, jak IMF pomaga poprawić jakość życia pacjentów ze szpiczakiem i pracuje nad zapobieganiem i leczeniem. Zadzwoń do nas pod numer +1 818-487-7455 lub odwiedź stronę myeloma.org.

Zmieniamy codzienność znajdziemy lekarstwo

Spis treści

Wprowadzenie	4
Czym jest szpiczak?	4
Wytwarzanie białka monoklonalnego przez komórki szpiczaka	4
Przegląd historyczny	6
Epidemiologia	11
Patofizjologia	11
Choroba kości	11
Niedokrwistość	13
Zaburzenie czynności nerek	13
Zaburzenia czynności innych narządów	14
Typy szpiczaka	15
Objawy kliniczne	15
Klasyfikacja i czynniki prognostyczne	15
Definicja odpowiedzi klinicznej	17
Leczenie	19
Opcje dla pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych	21
Przeszczep	23
Radioterapia	27
Leczenie podtrzymujące	28
Leczenie objawowe	28
Kontrola choroby nawrotowej lub odpornej	30
Nowe sposoby leczenia	32
Literatura	33

Wprowadzenie

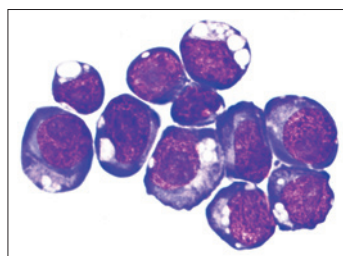
Opracowane przez fundację IMF publikacja Krótkie omówienie choroby i opcji leczenia jest przeglądem zawierającym omówienie patofizjologii i cech klinicznych szpiczaka plazmacytowego, i oraz opcji postępowania terapeutycznego w tej jednostce chorobowej. Mamy nadzieję, że zawarte tu informacje będą przydatne zarówno dla pracowników służby zdrowia, jak i dla pacjentów.

Czym jest szpiczak?

Szpiczak to rak komórek plazmatycznych w szpiku kostnym. Szpiczak to określenie jednostki chorobowej równoznaczne z nazwą „szpiczak mnogi” i „szpiczak z komórek plazmatycznych”. Patologiczne komórki plazmatyczne (*patrz rys. 1*), inaczej zwane komórkami szpiczakowymi, gromadzą się w szpiku kostnym. Istotne cechy szpiczaka wynikają z postępującego gromadzenia się komórek szpiczakowych w szpiku kostnym, co powoduje:

- zaburzenie prawidłowego funkcjonowania szpiku kostnego prowadzi do niedokrwistości (anemii) i/lub niskiej wartości białych krwinek lub płytek krwi;
- uszkodzenie i zajęcie kości oraz obszarów przylegających do zajętego szpiku kostnego;
- wytwarzanie i uwalnianie z komórek szpiczaka do krwi i/lub moczu białka monoklonalnego;
- supresję prawidłowej czynności układu odpornościowego, czego objawem jest obniżona liczba immunoglobulin i podwyższona podatność na zakażenia. Przy obniżonej liczbie białych krwinek wzrasta prawdopodobieństwo zakażenia.

Rysunek 1. Komórki szpiczaka

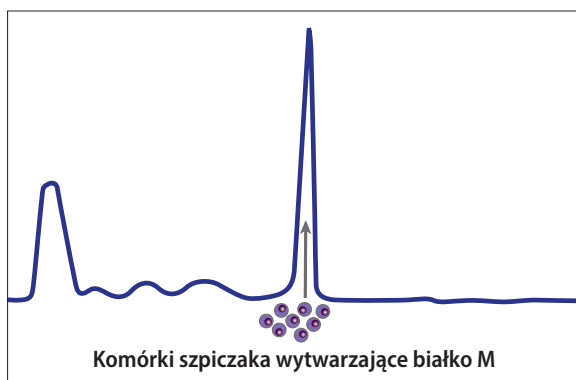


Plazmocytoza to zlokalizowane guzy składające się z komórek plazmatycznych, które mogą rosnąć wewnątrz kości (wewnątrzszpiczkowe) lub poza kością (pozaszpiczkowe np. w tkankach miękkich). Stan, w którym w wewnątrz lub na zewnątrz kości występują liczne guzy z komórek plazmatycznych również nazywa się szpiczakiem mnogim. Gdy u pacjenta ze szpiczakiem choroba zlokalizowana jest poza szpikiem kostnym, nazywa się ją „szpiczakiem pozaszpiczkowym”.

Wytwarzanie białka monoklonalnego przez komórki szpiczaka

Charakterystyczną cechą komórek szpiczaka jest wytwarzanie i wydzielanie (uwalnianie) do krwi i/lub moczu białka monoklonalnego. Ilość białka monoklonalnego wytwarzanego przez komórki szpiczaka różni się bardzo znacznie u różnych pacjentów. W ocenie szpiczaka bardzo ważna jest informacja, czy komórki szpiczaka wytwarzają duże czy małe ilości białka, bądź nie wytwarzają go wcale (białko nie

Rysunek 2. „Pik” białka monoklonalnego



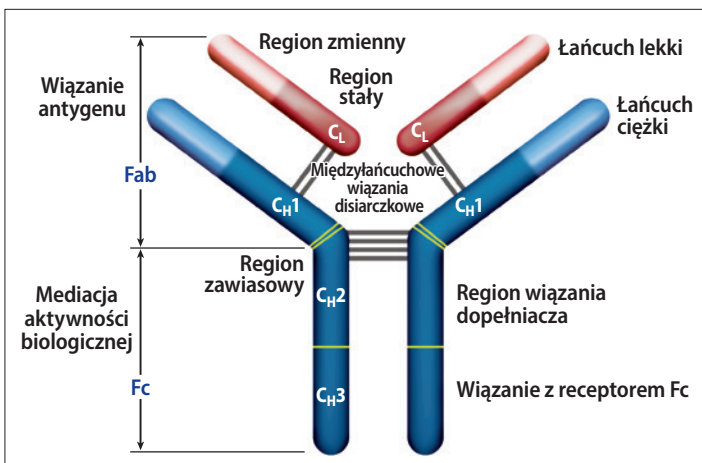
jest w ogóle wydzielane do krwi lub moczu). Po określeniu związku między poziomem białka a liczbą komórek szpiczakowych możliwe jest zinterpretowanie i zrozumienie związku między danym poziomem białka a stopniem zaawansowania nowotworu. Białko monoklonalne jest również nazywane białkiem M, składnikiem M, białkiem szpiczakowym, parabiłkiem, białkiem piku lub „pikiem M”. Białko monoklonalne jest nazywane pikiem z powodu tego, jak objawia się w elektroforezie białek – technice laboratoryjnej stosowanej do rozdzielania i identyfikacji białek (*patrz rys. 2*).

Białko monoklonalne to immunoglobulina lub część/fragment immunoglobuliny. Rysunek 3 ilustruje strukturę prawidłowej cząsteczki immunoglobuliny. W komórkach szpiczaka zachodzą mutacje w genach odpowiedzialnych za wytwarzanie immunoglobuliny. W związku z tym białka szpiczaka mają nieprawidłową sekwencję aminokwasów i strukturę białek. Zazwyczaj dochodzi do utraty prawidłowej czynności immunoglobuliny, może także występować nieprawidłowa trójwymiarowa struktura cząsteczki.

Podwyższona produkcja nieprawidłowej immunoglobuliny ma liczne konsekwencje:

- **Nadmiar białka monoklonalnego gromadzi się** we krwi i/lub jest wydalany w moczu.
- **Nieprawidłowe cząsteczki monoklonalne mogą przylegać** do siebie i/lub do innych tkanek, takich jak komórki krwi oraz ściany naczyń krwionośnych. Może to prowadzić do zaburzonego przepływu krwi, powodując zespół nadlepkocisty krwi (*omawiany w tekście*).

Rysunek 3. Struktura cząsteczki immunoglobuliny



- **W około 30% przypadków wytwarzanych jest więcej łańcuchów lekkich** niż łańcuchów ciężkich. W warunkach prawidłowych ich połączenie tworzy pełną cząsteczkę immunoglobuliny. Te dodatkowe łańcuchy lekkie są nazywane białkami Bence'a-Jonesa (*patrz rozdział „Przegląd historyczny”*). Wolne białka Bence'a-Jonesa mają masę cząsteczkową 22 000 daltonów i są na tyle małe, że mogą bez problemu przedostawać się do moczu.
- **Nieprawidłowe białka monoklonalne** charakteryzują się również:
 - wiązanie się z występującymi we krwi czynnikami krzepnięcia prowadzi zarówno do zwiększonej podatności na krwawienia jak i nadkrzepliwości i może być przyczyną zapalenia żył;
 - wiązanie z nerwami, prowadząc do neuropatii lub z krążącymi hormonami, wywołując zaburzenia metaboliczne.
- **Wolne białka Bence'a-Jonesa mogą także przylegać** do siebie nawzajem i/lub do innych tkanek (tak samo, jak całe cząsteczki immunoglobulin). W takim przypadku skutkiem może być jedno z poniższych:
 1. **Amyloidoza AL** – choroba, w której łańcuchy lekkie Bence'a-Jonesa (zazwyczaj lambda) tworzą wiązania krzyżowe w wysoce symetryczny sposób tzw. arkusze beta i odkładają się w tkankach ciała, między innymi w nerkach, nerwach lub w sercu.
 2. **Choroba depozytowa łańcuchów lekkich (LCDD)** – łańcuchy lekkie (zazwyczaj kappa) są odkładane w bardziej nieuporządkowany sposób, jednak głównie w małych naczyniach krwionośnych oczu i nerek.
 3. **Choroba depozytowa immunoglobulin monoklonalnych (MIDD)** – choroba, w której dochodzi do odkładania fragmentów łańcuchów ciężkich, łańcuchów lekkich lub zarówno łańcuchów lekkich, jak i ciężkich.

Bardzo ważne, by wiedzieć, że rutynowe badania krwi mogą dawać nieprawidłowe wyniki, co spowodowane jest zwiększoną lepkością materiału poddawanego analizie w automatycznych analizatorach krwi i/lub interferencją z reakcjami chemicznymi.

Przegląd historyczny

Dr Henry Bence-Jones był pierwszym lekarzem, który zbadał dziwne białko obecne w moczu pacjenta ze szpiczakiem. Jego uwagę zwróciło białko w moczu, które rozpuszczało się przy gotowaniu, ale ponownie osadzało się przy ochłodzeniu: są to tak zwane „łańcuchy lekkie Bence’a-Jonesa”. U pacjenta występowała również dziwna choroba kości, którą teraz nazywamy szpiczakiem mnogim. Poniżej zamieszczono krótką opatrzoną przypisami historię postępów badania i leczenia szpiczaka oraz powiązanych z nim chorób.

1844–1850

Pierwsze opisy przypadków szpiczaka nazywane były „mollities ossium” i „fragilitas ossium” (miękkie i kruche kości). U pierwszego udokumentowanego pacjenta, Thomasa Alexandra McBeana, chorobę rozpoznał w roku 1845 dr William Macintyre w Londynie. Wykryty przez niego niezwykle problem z moczem został szczegółowo zbadany przez dr Henry’ego Bence’a-Jonesa, który opublikował swoje odkrycia w roku 1848. W roku 1846 chirurg John Dalrymple, stwierdził, że chore kości zawierają komórki, które jak później wykazano, są komórkami plazmatycznymi. W roku 1850 Dr. Macintyre opublikował pełny opis pacjenta ze szpiczakiem mnogim, którego analizę prowadził Bence-Jones. Dr Samuel Solly opublikował opis podobnego przypadku szpiczaka (Sarah Newbury) w roku 1844, jednak nie zawarł on w swoim opisie szczegółowych badań moczu.

1873

Von Rustizky wprowadził termin „szpiczak mnogi” w celu określenia obecności wielu zmian kostnych wywołanych przez komórki plazmatyczne.

1889

Otto Kahler opublikował szczegółowy opis kliniczny szpiczaka mnogiego, „choroby Kahlera”.

1890

Ramon y Cajal dostarczył pierwszego dokładnego opisu mikroskopowego komórek plazmatycznych.

1900

J.H. Wright odkrył, że komórki szpiczaka to komórki plazmatyczne.

1903

Weber zauważył, że szpiczakową chorobę kości (zmiany lityczne) można wykryć za pomocą promieni RTG.

1909

Weber zasugerował, że komórki plazmatyczne w szpiku kostnym powodują niszczenie szpiczakowe kości.

1930-

Rutynowe rozpoznanie szpiczaka pozostawało trudne do lat trzydziestych, kiedy to po raz pierwszy na dużą skalę zastosowano analizę aspiratów szpiku kostnego.

Rzeczony ultrawirówek i elektroforezy surowicy/moczu przyczynił się do postępu badań przesiewowych i znacznie ułatwił postawienie rozpoznania szpiczaka mnogiego.

1953

Immuno elektroforeza umożliwiła dokładną identyfikację białek monoklonalnych szpiczaka. Od tego czasu wprowadzono technikę immunofiksacji, która jest dużo czulszą metodą.

1956

Korngold i Lipari zauważyli, że białka Bence’a-Jonesa stanowią pochodną zprawidłowych gamma-globulin surowicy mając jednocześnie cechy nieprawidłowych białek. Na ich cześć dwa typy białek Bence’a-Jonesa nazwano kappa (κ) i lambda (λ).

1958

Odkrycie sarkolizyny w ZSRR. Doprowadziło to do powstania leku o nazwie melfalan (Alkeran®). Po raz pierwszy stało się możliwe leczenie.

1961

Waldenström podkreślił znaczenie różnicowania między gammopatiami monoklonalnymi i poliklonalnymi. Powiązał on białka monoklonalne IgM z makroglobulinami jako odrębną formą szpiczaka.

1962

Pierwsze doniesienie Bergsagela o skutecznym leczeniu szpiczaka melfalanem.

1964

Pierwsze doniesienie Korsta o skutecznym leczeniu szpiczaka cyklofosfamidem (Cytoxan®). Wyniki uzyskane w leczeniu cyklofosfamidem okazały się podobne do wyników dla melfalanu.

1969

Alexanian wykazał, że melfalan skojarzony z prednizonem zapewnia lepsze wyniki, niż stosowanie samego melfalanu.

1975

Wprowadzono klasyfikację zaawansowania szpiczaka wg Durie-Salmona. Pacjentów klasyfikuje się w celu oceny korzyści z chemioterapii w różnych stadiach choroby (I, II, III, A lub B).

1976-1992

Próby stosowania różnych kombinacji leków w tym schematu M2 (VBMCP), VMCP-VBAP i ABCM, charakteryzowała większa skuteczności w porównaniu z MP. Przeprowadzona w roku 1992 przez Gregory'ego metaanaliza wykazała jednak równoważność wyników dla wszystkich kombinacji.

1979-1980

Po raz pierwszy wprowadzono indeks podziałowy (analizę frakcji wzrostowej) jako test w szpiczaku i chorobach pokrewnych. Zidentyfikowano stabilną remisję lub fazę plateau szpiczaka. Faza plateau to okres, w którym frakcja wzrostowa (LI%) resztkowych komórek plazmatycznych szpiku kostnego wynosi zero.

1982

Fefer i Osserman przeprowadzili przeszczep pomiędzy bliźniakami jako leczenie szpiczaka mnogiego.

1983

Pierwsze zastosowanie β 2-mikroglobuliny w surowicy jako testu prognostycznego (Bataille, Child i Durie).

1984

Barlogie i Alexanian wprowadzili chemioterapię VAD (winkrystyna, Adriamycyna, deksametazon).

1984-1986

Pierwsze raporty o przeszczepach allogenicznych w szpiczaku, różni badacze.

1986-1996

Duża liczba badań oceniających wysokodawkowane leczenie ze wsparciem macierzystych komórek hematopoetycznych z krwi obwodowej lub szpiku kostnego. Wprowadzono zarówno procedury pojedynczego (McElwain) oraz podwójnego (Barlogie) przeszczepu autologicznego.

1996

- Pierwsze badanie randomizowane wskazujące możliwe korzyści procedury terapii wysokodawkowanej ze wsparciem kostnego macierzystych komórek hematopoetycznych w porównaniu ze standardową chemioterapią (Attal w imieniu grupy IFM).
- Badanie randomizowane bisfosfonianu – kwasu pamidronowego (Arendia®) versus placebo wskazuje na zmniejszenie zdarzeń kostnych w grupie pacjentów otrzymujących pamidronian („zdarzenia związane z układem kostnym”).

1997

Dowody na to, że w wywoływaniu szpiczaka mogą brać udział wirusy. Szpiczak występuje częściej u pacjentów z HIV i wirusem zapalenia wątroby typu C. Wirus

herpes-8 (HHV-8) stwierdzony w komórkach dendrytycznych szpiku kostnego. We krwi wykryto RNA swoiste dla wywołującego raka małpiego wirusa SV40.

1998

- Kontynuacja badań nad rolą wysokodawkowanej chemioterapii z przeszczepem autologicznym lub allogenicznym. Zakres korzyści oraz populacja pacjentów, która prawdopodobnie by je odniosła pozostaje niepewna. Wykazano, że przeszczep wykonany w ramach leczenia wstępnego (indukcja) daje podobne wyniki, jak przeszczep wykonany przy pierwszym nawrocie choroby.
- Wykazano, że delecje w chromosomie 13 są niekorzystnym czynnikiem rokowniczym zarówno dla chorych leczonych przy pomocy przeszczepu, jak i innych terapii.
- Nowe badanie potwierdza przydatność prednizonu jako leczenia podtrzymującego w odniesieniu do wydłużenia czasu remisji. Ponadto ponownie wykazano, że interferon alfa zapewnia pewne korzyści w przedłużaniu remisji.

1999

- Wykazano, że talidomid jest skuteczną terapią przeciwszpiczakową u pacjentów z chorobą nawracającą/oporną na leczenie.
- Wprowadzono „mini-alloprzeszczep” jako mniej toksyczną metodę osiągnięcia efektu „przeszczep przeciwko szpiczakowi”.
- Francuskie badanie randomizowane wykazuje brak znaczących korzyści podwójnego przeszczepu autologicznego w porównaniu z przeszczepem pojedynczym.
- Obserwacja długoterminowa wykazała, że terapia lekiem Aredia kontynuowana przez 2 lata jest przydatna.

2000

Po raz pierwszy istnieje kilka obiecujących nowych sposobów podejścia do leczenia szpiczaka. Nowe badania kliniczne obejmują analogi talidomidu (np. lenalidomid lub Revlimid®), długo działające analogi adriamycyny (np. pegylowaną doksorubicynę lub Doxil®), trójtlenek arsenu (Trisenox®), leki przeciwingienetyczne (np. inhibitor kinazy tyrozynowej dla VEGF), leki blokujące adhezję komórek, betatynę i inhibitory proteasomów (np. bortezomib lub Velcade®).

2001

Zaproponowano nowy system klasyfikacji szpiczaka i chorób pokrewnych.

2002

- Dowody skuteczności nowych środków w badaniach klinicznych, w tym Velcade (faza III, Millenium) i Revlimid (faza III, Celgene).
- Talidomid skojarzony z deksametazonem jako leczenie pierwszego rzutu w szpiczaku zapewnia wskaźnik odpowiedzi wynoszący około 70%.
- W Wielkiej Brytanii, podczas corocznej konferencji American Society of Hematology (ASH, Amerykańskiego towarzystwa hematologicznego) Medical Research Council (MRC, Rada ds. Badań Medycznych) ogłasza wyniki przeszczepów autologicznych. Zaobserwowano ogólne korzyści, w szczególności u pacjentów z wysokim poziomem β 2-mikroglobuliny w surowicy ($> 7,5$ mg/l).

2003

- Bortezomib (PS-341 lub Velcade) zatwierdzony w Stanach Zjednoczonych przez US Food and Drug Administration (FDA, Agencję ds. Żywności i Leków) jako terapia dla nawrotowego szpiczaka po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach.
- Wyniki dla przeszczepów ogłoszone przez MRC stanowią drugi zestaw randomizowanych danych wskazujących na korzyść z przeszczepu autologicznego względem standardowej dawki chemioterapii.
- Wyniki badania Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) porównującego przeszczep pojedynczy z podwójnym wykazują ogólną korzyść z podwójnego przeszczepu po więcej niż czterech latach obserwacji. Jednak nie wykazano wyraźniej dodatkowej korzyści dla pacjentów, którzy osiągnęli już pełną remisję po pierwszym przeszczepie.
- Grupa Little Rock (Shaughnessy/Barlogie) wykazała, że choroba kości w szpiczaku jest związana z wytwarzaniem białka o nazwie DKK-1.

2004

- Wyniki randomizowanego badania ECOG porównującego talidomid z deksametazonem z samym deksametazonem w monoterapii dla wcześniej nieleczonego szpiczaka wykazały 59% wskaźnik odpowiedzi dla kombinacji względem 41% dla samego deksametazonu (kryteria ECOG).
- Wyniki wielośrodkowego randomizowanego badania porównującego Velcade z deksametazonem wykazały większą skuteczność leku Velcade (*omawiana w tekście*).
- Wczesne wyniki dla Velcade w warunkach pierwszego rzutu wykazują doskonałe wyniki: 83% wskaźnik odpowiedzi dla Velcade/deksametazonu i 94% dla Velcade/adriamycyny/deksametazonu oraz możliwość

pobierania komórek macierzystych ze skutecznym przeszczepem i wszczepieniem.

- Wprowadzono nowy system stopniowania szpiczaka, International Staging System (ISS, międzynarodowy system stopniowania).

2005

- Dwa duże badania fazy III wykazały, że lenalidomid plus deksametazon jest skuteczniejszy od samego deksametazonu w nawrotowym szpiczaku (czas do progresji > 15 miesięcy wobec 5 miesięcy).
- Velcade zostaje w pełni zaaprobowany przez FDA do leczenia pacjentów ze szpiczakiem po 1 wcześniejszej terapii.
- Opublikowano ISS stworzony przez International Myeloma Working Group (IMWG, międzynarodowej grupy roboczej ds. szpiczaka) International Myeloma Foundation (IMF, międzynarodowej fundacji ds. szpiczaka) (*patrz tabela 5*).
- Wczesny etap rozwoju licznych nowych leków.
- Dodanie talidomidu do standardowego schematu leczenia melfalanem/prednizonem wykazuje zdumiewające dodatkowe korzyści. Trwa kilka badań klinicznych.

2006

- Stworzono i opublikowano nowe kryteria odpowiedzi do oceny korzyści leczenia.
- Lenalidomid (Revlimid) zostaje zaaprobowany przez FDA do leczenia szpiczaka w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 wcześniejszą terapię.
- Nadal trwają prace nad licznymi nowymi lekami.

2007

- FDA zatwierdza uzupełniające wskazania do stosowania Velcade w skojarzeniu z lekiem Doxil w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka u pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej Velcade i otrzymali co najmniej 1 wcześniejszą terapię.
- Skojarzenie talidomid/deksametazon plus Doxil w porównaniu z talidomidem/deksametazonem w badaniu fazy III w nowo rozpoznanym szpiczaku.

2008

- Talidomid dopuszczony przez Europejską Agencję Leków (EMA) jako element schematu MPT (melfalan/prednizon/talidomid) w leczeniu pierwszego rzutu.
- Velcade dopuszczony przez FDA jako element schematu VMP (Velcade/melfalan/prednizon) w leczeniu pierwszego rzutu.
- Rozwój wielu nowych leków, trwają badania kliniczne. Inhibitor proteasomu drugiej generacji carfilzomib

(PR-171 lub Kyprolis®) wykazuje obiecujące wyniki we wczesnych badaniach.

- FDA dopuszcza pleriksafor (Mozobil®) w skojarzeniu z G-CSF do pobierania komórek macierzystych do przeszczepu autologicznego u pacjentów ze szpiczakiem.

2009

- Trwa rozwój nowych leków, obejmujący między innymi zachęcające wyniki z badań drugiej generacji inhibitorów proteasomu: Kyprolis i NP-0052, inhibitorów HDAC: worinostatu i panobinostatu, czynnika zaburzającego HSP-90 tanespimycyny, przeciwciała monoklonalnego elotuzamabu oraz trzeciej generacji leku immunomodulującego (IMiD®): pomalidomidu (Pomalyst®).
- Analiza IMWG wykazuje, że nieprawidłowości cytogenetyczne i FISH w połączeniu z klasyfikacją ISS mają wartość prognostyczną, a niektóre nowe terapie pokonują niekorzystne czynniki ryzyka.
- Dodatkowo wyniki leczenia indukcyjnego CyborD dla nowo rozpoznanego szpiczaka.
- IMWG publikuje wytyczne dla analizy wolnych lekkich łańcuchów w surowicy oraz uzgodnione oświadczenie i wytyczne dla technik obrazowania w diagnostyce i monitorowaniu szpiczaka.
- Kilka publikacji Landgrena potwierdza czynniki genetyczne w patogenezie gammapatii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu (MGUS), a Weiss wykazuje, że MGUS poprzedza szpiczaka u większości pacjentów.

2010

- FDA dopuszcza ocenę ryzyka i strategię łagodzenia (REMS) w celu zapewnienia bezpiecznego stosowania czynników stymulujących erytropoezę (ESA), które mogą przyspieszać wzrost nowotworów, obniżać przeżywalność i zwiększać ryzyko działań niepożądanych dotyczących układu sercowo-naczyniowego.
- Wstępna identyfikacja receptorów erytropoetyny (Epo) na komórkach szpiczaka.
- Trwa rozwój nowych leków, obejmujący między innymi kolejne zachęcające wyniki z badań drugiej generacji inhibitora proteasomu: Kyprolis, inhibitorów HDAC: worinostatu i panobinostatu, przeciwciała monoklonalnego: elotuzamabu oraz trzeciej generacji IMiD: Pomalyst®.
- Kilka badań sugeruje, że lenalidomid może mieć znaczenie w leczeniu podtrzymującym.
- Leczenie pierwszego rzutu nowymi lekami może być równie skuteczne jak przeszczep pacjentów kwalifikujących się do ASCT.

- Kwas zoledroniowy (Zometa®) może mieć działanie przeciwszpiczakowe; skuteczna higiena zębów ogranicza występowanie osteonekrozy szczęki (ONJ).
- Rajkumar wykazuje wyższą skuteczność lenalidomidu w skojarzeniu z niskimi dawkami deksametazonu wobec lenalidomidu w skojarzeniu ze standardowymi dawkami deksametazonu w badaniu ECOG E4A03.
- Richardson publikuje dodatnie wyniki leczenia indukującego dla nowo rozpoznanego szpiczaka za pomocą RVD (Revlimid/Velcade/deksametazon).
- IMWG publikuje uzgodnione oświadczenie dotyczące przeszczepu allogenicznego, zalecając, aby był wykonywany u pacjentów ze szpiczakiem wyłącznie w kontekście badań klinicznych.

2011

- Zatwierdzenie podskórnego podania Velcade na podstawie międzynarodowego badania fazy III prowadzonego przez Moreau (grupa IFM).
- San Miguel i Landgren wyrażają potrzebę przededefiniowania bezobjawowego lub tłącego się szpiczaka mnogiego (SMM) i leczenia SMM wysokiego ryzyka.
- Palumbo publikuje nowy model leczenia starszych pacjentów.
- Landgren i zespół National Cancer Institute (NCI) wykazują wyższą zapadalność MDS i AML wśród pacjentów z MGUS.
- Badanie CAFE wykazuje, że kyfoplastyka balonowa jest skuteczniejsza w stosunku do leczenia niechirurgicznego w kontrolowaniu bolesnych uciskowych pęknięć kręgow.
- Pełna odpowiedź (CR) po przeszczepie komórek macierzystych określona przez Hiszpańską Grupę Szpiczakową (GEMM) jako „centralny czynnik prognostyczny”.
- Grupa włoska wykazuje korelację CR z długoterminowym przeżyciem bez progresji (PFS) i całkowitej przeżywalności (OS) u pacjentów w podeszłym wieku leczonych nowymi lekami.
- IMWG publikuje wytyczne leczenia pacjentów będących kandydatami do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych.

2012

- Carfilzomib (Kyprolis) zostaje zatwierdzony przez FDA do leczenia pacjentów ze szpiczakiem, którzy przeszli co najmniej dwie wcześniejsze terapie, łącznie z bortezomibem i IMiD, oraz wykazują progresję choroby w lub w ciągu 60 dni od ostatniej terapii.
- IMWG publikuje dane dotyczące progresji i przeżywalności po leczeniu IMiD i bortezomibem oraz ustala 9-miesięczną wartość wzorcową mediany OS.

- IMWG publikuje wspólne oświadczenie dotyczące białaczki z komórek plazmatycznych, łącznie z wymogami diagnostycznymi, kryteriami odpowiedzi i zaleceniami dotyczącymi leczenia.
- 4-lekowe badanie EVOLUTION z bortezomibem, deksametazonem, cyklofosfamidem i lenalidomidem wykazuje brak korzyści i większą toksyczność niż 3-lekowe schematy VCD i VDR.
- Faham prezentuje publikację dotyczącą wykrycia krążących komórek szpiczaka w krwi obwodowej u 93% pacjentów badanych wysokoprzepustowym sekwencjonowaniem DNA i RNA.
- Badania carfilzomibu w terapiach skojarzonych (KCyD, KRd, KTD, KCyTD) oraz pomalidomidu w terapiach skojarzonych (Pd, PKD, PCyPred, BiacinPD, PcyD, PVDd) wykazały ich skuteczność jako leków „bazowych”.
- Pierwsze badania doustnych inhibitorów proteasomu, MLN9708 (iksazomib) i ONX0912 (oprozomib).
- Pierwsze badania przeciwciała monoklonalnego anti-CD 38 wykazało aktywność w monoterapii.

2013

- Pomalidomid (Pomalyst) zostaje zatwierdzony przez FDA do leczenia pacjentów ze szpiczakiem, którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze terapie, łącznie z lenalidomidem i bortezomibem, oraz wykazują progresję choroby w lub w ciągu 60 dni od zakończenia ostatniej terapii.
- Opublikowano pierwsze badania przeciwciała monoklonalnego anti-CD, SAR650984, które wykazało aktywność w monoterapii.
- Mateos i wsp. publikują wyniki badania porównującego lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem względem obserwacji w SMM wysokiego ryzyka. Czas do progresji (TTP, time to progression) i całkowita przeżywalność (OS, overall survival) znacząco dłuższe w grupie lenalidomid/deksametazon.
- Prowadzone przez IFM badanie FIRST wykazało przewagę ciągłego podawania kombinacji lenalidomid/deksametazon nad MPT lub lenalidomid/deksametazon przez 18 miesięcy, kładąc podwaliny pod późniejsze zatwierdzenie przez EMA lenalidomidu w leczeniu pierwszego rzutu.
- Skojarzenie bortezomibu, deksametazonu i inhibitora HDAC panobinostat w leczeniu szpiczaka nawrotowego/opornego poprawia czas przeżycia wolny od progresji w stosunku do kombinacji bortezomib/deksametazon.
- Dwa badania określiły, że progresja SMM do aktywnej choroby jest znacząco różna w zależności od wyjściowego podtypu cytogenetycznego choroby.

- Paiva i wsp. publikują algorytm immunofenotypowania do identyfikacji nowo rozpoznanych szpiczaków o charakterystyce typu MGUS i długoterminowej kontroli choroby.
- Dispenziera i wsp. zmieniają klasyfikację SMM najwyższego ryzyka na aktywny szpiczak mnogi wymagający leczenia.

2014

- Palumbo publikuje wyniki metaanalizy drugich pierwotnych nowotworów złośliwych w terapii lenalidomidem i identyfikuje podwyższone ryzyko ze skojarzeniem melfalan/lenalidomid, ale nie lenalidomid/cyklofosfamid lub lenalidomid/deksametazon.
- Drake i wsp. wykrywają, że mikroarchitektura korowa ulega osłabieniu u pacjentów z MGUS w porównaniu do kontroli dopasowanej wiekowo.
- Nowe metody wykrywania minimalnej choroby resztkowej (MRD) metodą wieloparametrowej cytometrii przepływowej i głębokiego sekwencjonowania zapewniają wyższą czułość w ilościowym określaniu odpowiedzi na leczenie.
- FDA zatwierdza zastosowanie hiszpańskiej cytometrii przepływowej w ocenie MRD jako nowego punktu końcowego w badaniach klinicznych szpiczaka.
- Palumbo i wsp. ustalają, że ciągłe leczenie poprawia PFS1, PFS2 i OS w stosunku do leczenia o określonym czasie trwania.
- Test Hevylite® zostaje zatwierdzony przez FDA do stosowania w szpiczaku typu IgA i IgG.
- Russel publikuje badanie dowodzące zasadności układowej onkolitycznej terapii wirusowej dla wirusa odry.
- IMWG publikuje zaktualizowane kryteria rozpoznawania szpiczaka, definiując SMM ultra wysokiego ryzyka jako szpiczaka.

2015

- FDA zatwierdza stosowanie lenalidomidu (Revlimid) w leczeniu pierwszego rzutu na podstawie badania FIRST, z zastrzeżeniem dotyczącym pobierania komórek macierzystych po tylko czterech cyklach leczenia, uważnym monitorowaniu liczby krwinek i ryzyka drugich nowotworów pierwotnych w warunkach po przeszczepie.
- IMWG publikuje raport dotyczący narzędzia do oceny geriatrycznej stworzonego przez Palumbo i wsp.
- IMWG publikuje wspólne oświadczenie dotyczące roli MRI w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem.
- FDA dopuszcza panobinostat (Farydak®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem do leczenia pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia, łącznie z bortezomibem i IMiD.

Epidemiologia

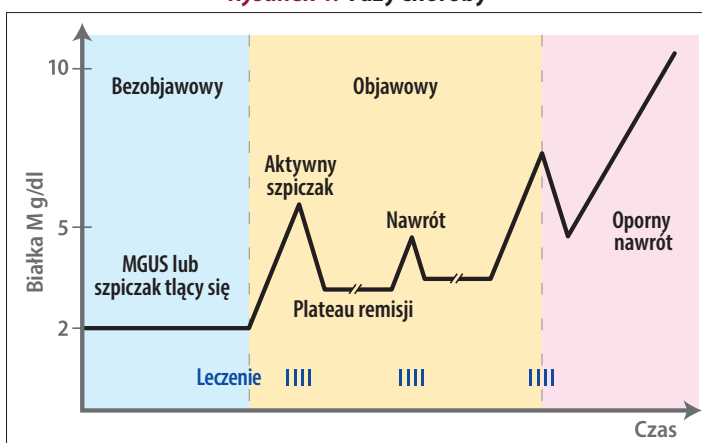
Na szpiczaka choruje blisko 230 000 osób na świecie. Według szacunków diagnozuje się 114 000 przypadków rocznie. Szpiczak to drugi najczęściej występujący nowotwór krwi, stanowiący 12% wszystkich diagnozowanych nowotworów hematologicznych. Zapadalność na MM różni się w zależności od kraju – od niskiej, poniżej 1/100 000 w Chinach, do blisko 4/100 000 w większości uprzemysłowionych krajów zachodnich. Zachorowalność na szpiczaka wzrasta z wiekiem. Stale udoskonalane techniki diagnostyczne i bardziej zaawansowany przeciętny wiek populacji ogólnej mogą po części wyjaśniać rosnącą zapadalność w ciągu ostatnich kilku dekad. Tendencja w kierunku większej zapadalności na szpiczaka mnogiego u chorych poniżej 55 roku życia jest ekwiwalentem środowiskowe czynniki chorobotwórczych, które pojawiły się w ciągu ostatnich 60 lat. Kilka niedawno przeprowadzonych badań dotyczyło oceny przyczyn lub skłonności do rozwoju szpiczaka, MGUS i chorób pokrewnych. Środowiskowe lub związane z pracą narażenie na toksyczne chemikalia zdecydowanie stanowią czynniki ryzyka rozwoju szpiczaka. Na podwyższone ryzyko zachorowania na szpiczaka narażeni są strażacy, inne osoby zajmujące się reagowaniem kryzysowym oraz osoby pracujące w zawodach wiążących się z narażeniem na toksyczne chemikalia, takich jak rolnicy i robotnicy rolni, oraz osoby otyłe. Spożywanie owoców morza skażonych metalami ciężkimi i/lub chemikaliami także może stanowić czynnik ryzyka rozwoju szpiczaka. Przyczyną lub czynnikami wyzwalającymi mogą być także inne stany medyczne, w tym zaburzenia układu odpornościowego i zakażenia. Kilka badań skupia się na genetycznych czynnikach ryzyka dla szpiczaka.

Patofizjologia

Niekontrolowany wzrost komórek szpiczakowych niesie wiele konsekwencji, w tym:

- uszkodzenie kości szkieletowych,
- niewydolność szpiku kostnego,
- zwiększoną objętość i lepkość osocza,
- supresję wytwarzania prawidłowych immunoglobulin,
- niewydolność nerek.

Rysunek 4. Fazy choroby



Pomimo to choroba może pozostawać bezobjawową przez wiele lat, jak w przypadku MGUS. Najczęściej prezentowaną dolegliwością w fazie objawowej są bóle kostne. W momencie rozpoznania białko M w surowicy i/lub moczu ma podwyższone stężenie i zazwyczaj narasta. (Uwaga: „M” oznacza tu „monoklonalne”, szpiczaka (Myeloma), immunoglobulinę monoklonalną i składnik M. Choć nie są one do końca identyczne, często są stosowane zamiennie). Ogólny przebieg poszczególnych faz choroby u pacjentów ze szpiczakiem ilustruje rysunek 4. Należy podkreślić, że mogą wystąpić liczne okresy remisji i nawrotów. Patofizjologię szpiczaka mnogiego podsumowano w tabeli 2.

Choroba kości

Od czasu pierwszego rozpoznania szpiczaka w roku 1844 zdawano sobie sprawę z niezwykle i unikalnego typu choroby kości. Jednak dopiero niedawno zdołano zbadać mechanizm choroby. Pierwszą wskazówką był fakt, że w miejscach zniszczonej struktury kostnej występują zarówno komórki szpiczaka, jak i podwyższona liczba osteoklastów. Zrozumienie mechanizmu działania wyprowadzono z obserwacji, że komórki szpiczaka wytwarzają czynniki aktywujące osteoklasty (OAF), identyfikacji

Tabela 1. Definicja MGUS i szpiczaka

NAZWA	DEFINICJA
Gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (MGUS)	<ul style="list-style-type: none"> • Białko monoklonalne obecne, ale zazwyczaj < 3,0 g/dl • Brak cech CRAB lub innych wskaźników aktywnego szpiczaka • < 10% monoklonalnych komórek plazmatycznych w szpiku kostnym
Tłący się szpiczak mnogi (SMM)	<ul style="list-style-type: none"> • Choroba o nasileniu większym niż MGUS: poziom składnika M w surowicy może wynosić > 3,0 g/dl i/lub od 10% do 60% komórek plazmatycznych w szpiku, ale • Brak cech CRAB lub innych wskaźników aktywnego szpiczaka
Wczesny aktywny szpiczak	<ul style="list-style-type: none"> • > 60% komórek plazmatycznych w szpiku kostnym • Stosunek wolnych łańcuchów lekkich > 100 • > 1 zmiany ogniskowej w badaniu rezonansu magnetycznego
Aktywny szpiczak	<ul style="list-style-type: none"> • Obecne białko monoklonalne oraz • Przynajmniej jedna cecha „CRAB” i/lub wskaźniki uszkodzenia narządów*

*Uszkodzenie narządów sklasyfikowane jako „CRAB” lub dowolny inny istotny problem kliniczny związany z progresją szpiczaka, taki jak nawracające zakażenia lub neuropatia niezwiązana z leczeniem

C – podwyższony poziom wapnia (Calcium, > 10 mg/dl)

R – zaburzenie czynności nerek (Renal, kreatynina > 2 mg/dl lub klirens kreatyniny < 40 ml/min)

A – anemia (niedokrwistość, hemoglobina < 10 g/dl lub > 2g/dl obniżenie względem normy pacjenta)

B – choroba kości (jedna lub więcej zmian litycznych wykrytych w RTG szkieletu, TK lub PET/TK)

Jedna lub więcej z cech „CRAB” lub dowolny inny istotny problem wymagany do rozpoznania szpiczaka objawowego

Tabela 2. Schemat patofizjologii

Zmiany kości szkieletowych	<ul style="list-style-type: none"> • Pojedyncza lub wiele zmian osteolitycznych 	<ul style="list-style-type: none"> • Rozproszona osteoporoza (osteopenia) 		
Skutki związane ze zniszczeniem kości	<ul style="list-style-type: none"> • Podwyższony poziom wapnia w surowicy • Hiperkaliuria (nadmierne wydalanie wapnia z moczem) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pęknięcia kości • Obniżenie wzrostu (kompresja kręgow) 		
Szpiczak pozaszpikowy (pozaszkieletowy)	<ul style="list-style-type: none"> • Zajęcie tkanek miękkich, najczęściej w rejonie głowy/karku (np. część nosowa gardła); także w wątrobie, nerkach i innych tkankach, włącznie ze skórą 			
Krew obwodowa	<ul style="list-style-type: none"> • Niedokrwistość • Zaburzenia krzepnięcia 	<ul style="list-style-type: none"> • Leukopenia • Małopłytkowość (trombocytopenia) 	<ul style="list-style-type: none"> • Białaczka komórek plazmatycznych • Krążące komórki plazmatyczne 	<ul style="list-style-type: none"> • Krążące monoklonalne limfocyty B (prekursory komórek szpiczaka)
Zmiany białek plazmatycznych	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperproteinemia (podwyższony poziom białka) • Hiperwolemia (zwiększenie objętości krwi) • Immunoglobuliny monoklonalne (IgG, IgA, IgD, IgE, IgM lub tylko łańcuchy lekkie) 		<ul style="list-style-type: none"> • Zwężona luka anionowa (niskie stężenie sodu w surowicy) • Zwiększone stężenie β2-mikroglobuliny w surowicy • Obniżony poziom albuminy w surowicy • Zwiększone stężenie IL-6 i białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy 	
Zaburzenia nerkowe	<ul style="list-style-type: none"> • Proteinuria, wałeczki nerkowe bez leukocytów lub erytrocytów • Dysfunkcja kanalikowa z kwasicą (zespół Fanconiego) 		<ul style="list-style-type: none"> • Mocznicza (niewydolność nerek) • Amyloidoza lub choroba odkładania łańcuchów lekkich i niewydolność nerek 	

miejscowych cytokin takich jak IL-1 β , IL-6 i TNF- α oraz - β , chemokin takich jak MIP- α i procesów adhezji komórek z udziałem β 3 integryny, które łącznie biorą udział w powstaniu zwiększonej ilości i aktywności osteoklastów. Substancją o nazwie ligand RANK (RANKL) zidentyfikowano jako kluczowy mediator w aktywacji osteoklastów. Wiele mechanizmów choroby kości w przebiegu szpiczaka jest teraz zrozumiałych. Zidentyfikowano kilka punktów docelowych dla różnych sposobów leczenia.

Oprócz aktywacji osteoklastów inną charakterystyczną cechą choroby kości w przebiegu szpiczaka jest hamowanie aktywności osteoblastów, które odpowiadają za wytwarzanie nowej kości i naprawę uszkodzonej tkanki kostnej „Sprzężenie” między czynnością osteoklastów i osteoblastów odpowiada za prawidłową przebudowę i naprawę kości. Obecnie badany jest mechanizm odpowiedzialny za „rozprężnięcie” tych procesów w szpiczaku. Ważną nową obserwacją jest stwierdzenie, że statyny obniżające poziom cholesterolu (inhibitory reduktazy HMG-CoA, np. Lipitor[®], Mevacor[®]) mogą zwiększać aktywność osteoblastów i promować leczenie kości. Wykazano, że zarówno bortezomib jak i lenalidomid, oprócz silnego działania przeciwszpiczakowego promują leczenie kości. Prowadzone są obecnie badania w celu dalszego sprawdzenia korzyści płynących z kilku nowych terapii dotyczących układu kostnego.

Niedokrwistość

Niedokrwistość jest charakterystyczną cechą szpiczaka. Chociaż jednym z wywołujących ją czynników jest niewątpliwie proste fizyczne wyparcie szpikowych prekursorów krwinek czerwonych, to bardziej praktyczne wyjaśnienie stanowi swoiste hamowanie erytropoezy przez działanie cytokin i cząsteczek adhezyjnych mikrośrodowiska. Dwa zespoły badawcze opisały udział hepcydyny (hormonu peptydowego kontrolującego regulację żelaza) w anemii wywołanej przez szpiczaka. Ich badania oparte były na hipotezie, że interleukina 6 (IL-6) oraz pewne morfogenetyczne białka kości (BMP) i cytokiny wytwarzane w szpiczaku są również znanymi regulatorami hepcydyny. W związku z tym zmniejszenie nasilenia anemii występuje przy skutecznym leczeniu szpiczaka. Rekombinowane Epo (np. Epogen[®] lub Procrit[®]) należy stosować z zachowaniem ostrożności, biorąc pod uwagę raporty o związku Epo z przyspieszonym wzrostem guza oraz obniżeniem przeżywalności u pacjentów z nowotworem oraz identyfikacją receptorów Epo w komórkach szpiczaka.

Zaburzenie czynności nerek

Upośledzenie czynności nerek jest typowym powikłaniem u chorych na szpiczaka. Jednak nie oznacza to, że problem ten wystąpi u każdego pacjenta. U niektórych pacjentów białka szpiczakowe, w szczególności łańcuchy lekkie Bence'a-Jonesa, mogą powodować uszkodzenie nerek poprzez różnorodne mechanizmy – od uszkodzenia kanalików wynikającego z dużego nagromadzenia wytrąconych łańcuchów lekkich, poprzez wpływ białek szpiczakowych odkładanych w formie amyloidu, do wybiórczego uszkodzenia kanalików w wyniku skutków metabolicznych zespołu Fanconiego. Zespół Fanconiego to rodzaj wybiórczego uszkodzenia kanalików nerkowych, któremu towarzyszy przenikanie aminokwasów i fosforanów do moczu, co z kolei może powodować metaboliczną chorobę kości.

Inne ważne czynniki związane z zaburzeniem czynności nerek u pacjentów ze szpiczakiem to podwyższony poziom wapnia i/lub kwasu moczowego, zakażenia oraz skutki działania leków takich jak antybiotyki nefrotoksyczne, niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub środki kontrastowe bądź barwniki stosowane w badaniach diagnostycznych. Ważną obserwacją jest potencjalnie toksyczne działanie środków kontrastowych na bazie gandolinu stosowanych w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (RM). Pacjenci z problemami nerkowymi powinni skonsultować stosowanie gandolinu ze swoimi lekarzami. Świadomość potencjalnego uszkodzenia nerek i utrzymywanie odpowiedniego poziomu przyjmowanych płynów są w przypadku pacjentów ze szpiczakiem szczególnie ważne, aby zapobiec szkodliwemu działaniu różnych czynników.

Zaburzenia czynności innych narządów

Komórki szpiczakowe mogą się gromadzić w szpiku kostnym i/lub różnorodnych okolicach tkankowych, stwarzając szeroki zakres potencjalnych powikłań.

- **Efekty neurologiczne** – u pacjentów ze szpiczakiem tkanka nerwowa jest często zajęta, albo przez bezpośrednie działania białek szpiczakowych jako przeciwciał przeciw nerwom (np. osłonkom mielinowym), bądź na skutek odkładania się włókienek amyloidu w nerwach, co zaburza ich działanie. Takie efekty prowadzą do neuropatii obwodowych, które należy odróżnić od innych przyczyn neuropatii, takich jak np. cukrzyca, lub od pierwotnych dysfunkcji nerwów, np. stwardnienie rozsiane, choroba Parkinsona i wiele innych. W związku z podatnością pacjentów ze szpiczakiem na zakażenia częste są infekcje wirusowe tkanki nerwowej, szczególnie wirusami varicella zoster (półpasiec), herpes zoster (opryszczka), wirusem Epstein-Barr (mononukleozą) lub cytomegalowirusem, które mogą prowadzić do porażenia typu Bella (częściowe porażenie twarzy) lub innych powikłań.
- **Plazmocytoza** – zarówno w kościach, jak i w tkankach miękkich mogą prowadzić do ucisku lub przemieszczenia nerwów, rdzenia kręgowego lub nawet tkanki mózgowej. Te efekty uciskowe często stanowią nagłe przypadki medyczne i wymagają natychmiastowego leczenia dużymi dawkami kortykosteroidów, radioterapii lub przeprowadzenia zabiegów neurochirurgicznych.

- **Zakażenia** – podatność na zakażenia, poza skłonnością do choroby kości, jest prawdopodobnie jedną z najbardziej charakterystycznych cech pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Mechanizmy odpowiedzialne za tę podatność nie są do końca zrozumiane. Obecność aktywnych plazmocytoz w szpiku kostnym prowadzi do zaburzenia prawidłowej czynności układu odpornościowego, łącznie z hamowaniem wytwarzania prawidłowych przeciwciał (czego objawem jest hipogammaglobulinemia), zaburzeniem czynności limfocytów T oraz wzmożoną lecz nieprawidłową czynność monocytów/makrofagów. Niektóre badania wskazują, że czynnik pochodzący z aktywowanych makrofagów z jednej strony nasila aktywność szpiczaka, a z drugiej strony hamuje wytwarzanie prawidłowych immunoglobulin i czynność limfocytów T.

Pacjenci ze szpiczakiem są podatni zarówno na infekcje wirusowe, jak i na zakażenia bakteriami otoczkowymi, takimi jak pneumokoki. Jednak w obliczu neutropenii i efektów wysokodawkowanej chemioterapii oraz miejscowych skutków wszczepionych cewników (np. cewniki Hickmana i Groshona lub linie PICC), u pacjentów szpiczakowych poddawanych leczeniu może wystąpić cały zakres zakażeń bakteryjnych, grzybiczych i oportunistycznych.

Podsumowując, główne aspekty zakażeń u pacjentów ze szpiczakiem to:

- **Obniżona odporność z powodu szpiczaka**
- **Niska liczba białych krwinek** z powodu nagromadzenia komórek plazmocytozy w szpiku kostnym i/lub wpływu leczenia.

Tabela 3. Rodzaje białek monoklonalnych (%)*

	%	Łącznie
1. Surowica		75%
IgG	52	
IgA	21	
IgD	2	
IgE	< 0,01	
2. Mocz (białko Bence-Jones'a lub tylko łańcuchy lekkie) typy κ i λ		11%
3. Dwie lub więcej paraprotein monoklonalnych	< 1	2%
Tylko łańcuchy ciężkie (G lub A)	< 1	
Brak paraprotein monoklonalnych	1	
4. IgM (rzadko szpiczak, typowo związane z makroglobulinemią Waldenströma)		12%
	Łącznie	100%

* Obejmuje różne typy MGUS i szpiczaka oraz makroglobulinemię Waldenströma.

Źródło: Dane opracowane na podstawie grupy 1827 pacjentów ze szpiczakiem mnogim, zebrane i przeanalizowane przez Pruzanskiego i Ogryzła w 1970 r.

Nie wolno ignorować zakażenia lub podejrzeń o wystąpieniu zakażenia. Wymagana jest szybka kontrola w celu oceny potrzeby szybkiego podania antybiotyku i/lub leczenia antywirusowego. Wielu pacjentów uczy się dysponować podręcznymi lekami na wypadek sytuacji nagłych.

Typy szpiczaka

Rodzaj wytwarzanego białka monoklonalnego nie jest taki sam u pacjentów. Najczęstszym typem jest IgG, najrzadziej występuje IgE. Tabela 3 prezentuje wartości procentowe dla różnych typów szpiczaka. Każdy typ związany jest z nieco różnym wzorcem choroby. Na przykład szpiczak typu IgA częściej wiąże się z chorobą poza kośćmi (choroba pozaszpikowa), podczas gdy szpiczak IgD częściej wiąże się z białaczką z komórek plazmatycznych i uszkodzeniem nerek.

Objawy kliniczne

Około 70% pacjentów ze szpiczakiem cierpi na bóle kostne o różnym nasileniu, często zlokalizowane w okolicy żeber lub łędźwi. Nagły, ostry ból może być oznaką złamania lub kompresji trzonu kręgu. Często występuje ogólne złe samopoczucie i inne niejasne dolegliwości. Rzadko zdarza się znaczący ubytek wagi ciała.

Zarówno neutropenia, jak i hipogammaglobulinemia (immunopareza) zwiększają skłonność do zakażeń. Choć klasycznym zakażeniem związanym ze szpiczakiem jest pneumokokowe zapalenie płuc, to obecnie często izoluje się inne bakterie, takie jak paciorkowce i gronkowce. Może także wystąpić zakażenie pałeczką hemofilną (*Haemophilus*) i wirusem herpes zoster.

Obecna u 30% pacjentów w momencie rozpoznania hiperkalcemia powoduje zmęczenie, pragnienie i nudności. Strącanie się soli wapnia może prowadzić do pogorszenia czynności nerek. Warto zwrócić uwagę, że w ciągu ostatnich lat częstość występowania hiperkalcemii u pacjentów ze świeżo rozpoznany szpiczakiem spadła do 10%–15%, prawdopodobnie z powodu wcześniejszego rozpoznania. W Ameryce Łacińskiej i niektórych częściach Azji, gdzie często dochodzi do późnego rozpoznania, hiperkalcemia pozostaje częstszym zjawiskiem.

Nadmierna lepkość krwi wywołana wysokimi stężeniami białek szpiczakowych może powodować problemy, takie jak siniaki, krwawienia z nosa, zamglone widzenie, bóle głowy, krwawienia z przewodu pokarmowego, senność i różnorodne neurologiczne zespoły niedokrwienne wywoływane przez obniżoną perfuzję krwi i tlenu do tkanki nerwowej. Nadmierna lepkość krwi występuje u mniej niż 10% pacjentów ze szpiczakiem i u około 50% pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (z paraproteiną IgM lub składnikiem M). Nasilone krwawienie często jest wzmocnione przez trombocytopenię oraz dodatkowo przez wiązanie się białek monoklonalnych do czynników krzepnięcia i/lub płytek krwi.

Zajęcie układu nerwowego może prowadzić do różnych objawów klinicznych zależnych od lokalizacji zmian. Szczególnie powszechnymi problemami są ucisk na rdzeń kręgowy, zapalenie opon mózgowych i zespół cieśni nadgarstka. Chociaż dwa pierwsze wywołane są tworzeniem guzów z komórek plazmatycznych lub naciekaniami, to zespół cieśni nadgarstka zazwyczaj spowodowany jest odkładaniem amyloidu z białek Bence'a-Jonesa w szczególnej formie płytkowej.

Klasyfikacja i czynniki prognostyczne

Rokowanie w szpiczaku mnogim określa zarówno liczba, jak i swoiste właściwości komórek szpiczakowych u danego chorego. Te swoiste właściwości obejmują współczynnik wzrostowy (frakcję), współczynnik wytwarzania białek monoklonalnych i wytwarzanie lub jego brak różnych cytokin i substancji niszczących lub znacząco upośledzających czynności tkanek, narządów i całego ciała. W roku 1975 stworzono system oceny stopnia zaawansowania wg Duriego i Salmona

(patrz tabela 4). System ten łączy najważniejsze parametry kliniczne w korelacji z mierzoną masą komórek szpiczaka (łącną liczbą komórek szpiczaka w organizmie). System oceny stopnia zaawansowania wg Duriego i Salmona jest ciągle szeroko stosowany na całym świecie, głównie dlatego, że zapewnia najlepszą bezpośrednią korelację z parametrami klinicznymi indywidualnych pacjentów. U pacjentów w stadium I występuje choroba tłąca się, w stadium II i III mamy do czynienia z aktywnym szpiczakiem. W roku 2005 sponsorowany przez IMF IMWG stworzył nowy system oceny stopnia zaawansowania. Zebrano dane kliniczne i laboratoryjne z 10 750 nieleczonych wcześniej objawowych pacjentów ze szpiczakiem pochodzące z 17 instytucji w Ameryce Północnej, Europie i Azji. Potencjalne czynniki prognostyczne oceniono korzystając z różnorodnych metod statystycznych. Następnie bardziej szczegółowo przeanalizowano stężenie w surowicy $\beta 2$ mikroglobuliny ($S\beta 2M$), albuminy, liczbę płytek, stężenie kreatyniny i wiek, które okazały się silnymi predyktorami.

Połączenie poziomu $\beta 2$ mikroglobuliny w surowicy i albuminy w surowicy zapewniło najpotężniejszy, prosty i powtarzalny system klasyfikacji trójstopniowej. System ISS został w pełni zweryfikowany, a jego założenia przedstawiono w tabeli 5. System ISS został dodatkowo zwalidowany przez wykazanie skuteczności u pacjentów w Ameryce Północnej, Europie i Azji, u pacjentów w wieku poniżej i powyżej 65 lat, dla terapii standardowej lub z przeszczepem autologicznym oraz w porównaniu z systemem klasyfikacji Duriego i Salmona. System ISS jest bardzo prosty, opiera się na łatwych do zrozumienia zmiennych (poziom w surowicy $\beta 2M$ i albuminy) i jest powszechnie stosowany.

Tabela 4. Klasyfikacja zaawansowania choroby wg Duriego i Salmona

STOPIEŃ	KRYTERIA	ZMIERZONA MASA KOMÓREK SZPICZAKA (komórki szpiczaka w miliardach/m ²)*
Stopień I (mała masa komórek)	Wymagana obecność wszystkich poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina > 10 g/dl • Stężenia wapnia we krwi prawidłowe lub < 10,5 mg/dl • Prawidłowa struktura kości (stopień 0) lub pojedynczy guz plazmocytoza na zdjęciach rtg • Małe stężenie białka M: <ul style="list-style-type: none"> IgG < 5 g/dl, IgA < 3 g/dl • Łańcuchy lekkie składnika M w moczu w elektroforezie < 4 g/24 godz 	600 miliardów*
Stopień II (średnia masa komórek)	<i>Obraz nie odpowiadający kryteriom okresu I ani III</i>	600 do 1200 miliardów*
Stopień III (duża masa komórek)	Jeden lub więcej z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina < 8,5 g/dl • Stężenie wapnia we krwi > 12 g/dl • Zaawansowane zmiany lityczne kośćca (stopień 3) • Duże stężenie białka M: <ul style="list-style-type: none"> IgG > 7 g/dl, IgA > 5 g/dl • Łańcuchy lekkie składnika M w moczu w elektroforezie > 12 g/24 godz 	> 1200 miliardów*
Klasyfikacja stadium (A lub B)	<ul style="list-style-type: none"> • A: względnie prawidłowa czynność nerek (kreatynina w surowicy < 2,0 mg/dl) • B: nieprawidłowa czynność nerek (kreatynina w surowicy > 2,0 mg/dl) <i>Przykłady: Okres IA (mała masa komórek z prawidłową czynnością nerek); Okres IIIB (duża masa komórek z upośledzoną czynnością nerek)</i>	

*liczba komórek szpiczaka w całym ciele

Szpiczaka można dalej klasyfikować na podstawie ryzyka genetycznego dzięki badaniom fluorescencji molekularnej techniką hybrydyzacji in situ (FISH) oraz cech cytogenetycznych identyfikowanych w komórkach szpiczaka szpiku kostnego. Taka klasyfikacja może mieć ważne implikacje dla leczenia. Chorobę o podwyższonym ryzyku definiuje się jest jako obecność dowolnej z następujących mutacji genetycznych: t(4;14), t(14;16), t(14;20), delecja 17p wykryta metodą FISH, delecja chromosomu 13 bądź hipodiploidia wykrytą metodami konwencjonalnej cytogenetyki metafazy. Bardzo ważna jest świadomość, że genetyczne czynniki ryzyka mają duży wpływ na wybór sposobu leczenia. Na przykład obecność mutacji t(4;14), którą w przeszłości uznawano za niekorzystny czynnik prognostyczny w dużym stopniu pokonano dzięki wprowadzeniu schematów leczenia w skojarzeniu z lekiem Velcade (bortezomib). W kilku badaniach leku Revlimid zaobserwowano także korzystny wpływ schematów z lenalidomidem u pacjentów z translokacją t(4;14). Niedawno opublikowany raport francuskiej grupy IFM wskazuje, że obecność translokacji t(14;16) przestała być predykcyjnym czynnikiem prognostycznym w ich badaniach, zaś odkrycia IFM opublikowane w lutym 2015 r. wskazują, że dla w przypadku wczesnego nawrotu lek Pomalyst stanowi skuteczną terapię dla osób z delecją 17p. Obecnie tworzone są i oceniane nowe, lepsze systemy klasyfikacji ryzyka, od których oczekuje się, że umożliwią wybór leczenia na podstawie udokumentowanych wyników terapii za pomocą nowych schematów skojarzonych.

Jednym z takich nowych systemów klasyfikacji ryzyka jest profilowanie ekspresji genów (GEP) na podstawie mikromatryc, które zastosowano do oceny ryzyka u pacjentów ze szpiczakiem przy rozpoznaniu i nawrocie. Około 15% pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą poddanych ocenie GEP w badaniu klinicznym wykazało sygnaturę wysokiego ryzyka GEP. U takich pacjentów występują krótsze okresy pełnej remisji, krótszy czas wolny od zdarzeń i OS. Choć metoda GEP może potencjalnie doprowadzić do dalszego udoskonalenia prognozowania ryzyka w stopniu wykraczającym poza standardowe metody cytogenetyczne (kariotypowanie) i FISH, jej zastosowanie jest obecnie ograniczone przez brak ujednocnionej platformy w różnorodnych ośrodkach na całym świecie i powszechną niedostępność.

Definicja odpowiedzi klinicznej

Do klasyfikacji odpowiedzi zaleca się ujednocnione kryteria odpowiedzi IMWG (*patrz tabela 6*). Poprawie wyników dla składnika M muszą towarzyszyć dowody poprawy klinicznej (takie jak osłabienie bólu kości i/lub poprawa liczby czerwonych krwinek). Należy pamiętać, że wyższy procent regresji nie musi automatycznie oznaczać dłuższego przeżycia. W przypadku, gdy występuje choroba resztkowa, o wyniku będzie decydować charakterystyka pozostałych, opornych na lek komórek szpiczaka. Te pozostałe komórki szpiczaka mogą, choć często nie muszą, mieć tendencję do natychmiastowego ponownego wzrostu (nawrót). Jeśli nie dochodzi do ich odtwarzania, następuje tak zwana „faza plateau”: choroba

resztkowa, ale stabilna. Frakcja opornych komórek szpiczaka jest w głównym stopniu zależna od wrodzonej charakterystyki molekularnej danego szpiczaka oraz obciążenia nowotworem przed leczeniem lub jego stopnia zaawansowania. Pacjenci, u których dochodzi do odpowiedzi na leczenie przechodzą z grupy wysokiego ryzyka do niskiego ryzyka, aż – w warunkach idealnych – nie pozostają żadne objawy szpiczaka lub osiągną fazę stabilną odpowiedzi na leczenie, jednak z obecnością oznaczalnej choroby resztkowej. Czas wymagany do osiągnięcia stabilnej fazy jest zmienny, w zakresie od 3 do 6 miesięcy (odpowiedź szybka) do 12–18 miesięcy (odpowiedź wolna) (*patrz rys. 4*).

Tabela 5.

Międzynarodowy system stopniowania (ISS)

STOPIEŃ	WARTOŚCI
Stopień 1	$\beta 2M < 3,5 \text{ mg/l}$ $ALB \geq 3,5 \text{ g/dl}$
Stopień 2	$\beta 2M < 3,5 \text{ mg/l}$ $ALB < 3,5 \text{ g/dl}$ lub $\beta 2M = 3,5\text{--}5,5 \text{ mg/l}$
Stopień 3	$\beta 2M > 5,5 \text{ mg/l}$

$\beta 2M$ = poziom mikroglobuliny $\beta 2$ w surowicy,
 ALB = poziom albuminy w surowicy

W miarę ulepszania terapii coraz ważniejsze stało się możliwie jak najdokładniejsze ocenianie odpowiedzi na leczenie. Oprócz stopnia odpowiedzi oznaczanego przez częściową remisję (PR, poprawa $\geq 50\%$), bardzo dobrą częściową remisję (VGPR, $\geq 90\%$) lub całkowitą remisję (CR, 100% spadek poziomu białka monoklonalnego) (patrz tabela 6), należy także rozważyć nawet głębsze stopnie odpowiedzi oraz czas jej trwania. Wraz ze wzrostem skuteczności nowych terapii skojarzonych konieczne jest dodanie do kryteriów odpowiedzi terminów „minimalnej choroby resztkowej” (MRD) oraz MRD-ujemny, czyli pojęć, które wcześniej były w przypadku szpiczaka nieosiągalne i niemożliwe do zmierzenia. Minimalne poziomy choroby są teraz nie tylko możliwe do osiągnięcia, ale też możliwe do zweryfikowania dzięki sekwencjonowaniu nowej generacji i nowej generacji technice przepływowej, która jest bardzo czułą i wysoce swoistą nową metodą cytometrii przepływowej wykonywanej na szpiku kostnym, rozwiniętą na Uniwersytecie Salamanki w Hiszpanii. FDA zaleciła ten nowy, 8-barwny test przepływowy jako standardowy sposób pomiaru stopnia odpowiedzi w prowadzonych w USA badaniach klinicznych szpiczaka.

Tabela 6. Ujednolicone kryteria odpowiedzi IMWG – CR i inne kategorie odpowiedzi

PODKATEGORIA ODPOWIEDZI	KRYTERIA ODPOWIEDZI ^a
sCR	CR zgodnie z definicją poniżej plus <ul style="list-style-type: none"> • Prawidłowy stosunek FLC i • Brak komórek klonalnych w szpiku kostnym^b stwierdzony metodą immunochemiczną lub immunofluorescencyjną^c
CR	<ul style="list-style-type: none"> • Ujemny wynik immunofiksacji w surowicy i moczu oraz • Wyeliminowanie wszelkich nacieków komórek plazmatycznych w tkankach miękkich oraz • $\leq 5\%$ komórek plazmatycznych w szpiku kostnym^b
VGPR	<ul style="list-style-type: none"> • Białko M w surowicy i moczu wykrywalne metodą immunofiksacji, ale nie elektroforezy lub • 90% lub większe obniżenie poziomu białka M w surowicy plus stężenie białka M w moczu < 100 mg/24 godz
PR	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 50\%$ obniżenia białka M w surowicy i obniżenie dobowego białka M w moczu o $\geq 90\%$ lub do < 200 mg/24 godz • Jeśli poziom białka M w surowicy i w moczu są niemierzalne, do stwierdzenia częściowej remisji wymagane jest $\geq 50\%$ obniżenie różnicy między stosunkiem FLC lambda/kappa • W odniesieniu do tzw. szpiczaka niewydzielającego – przypadku którego zarówno w surowicy i moczu poziom białka M oraz wolnych łańcuchów lekkich jest niemierzalny – do stwierdzenia częściowej remisji choroby wymagane jest $\geq 50\%$ obniżenie nacieku szpiku kostnego komórkami plazmatycznymi, przy założeniu, że wyjściowy odsetek plazmacytów w szpiku kostnym wynosił $\geq 30\%$. <p>Oprócz kryteriów podanych powyżej – jeśli występują wyjściowo – wymagane jest również $\geq 50\%$ zmniejszenie wielkości guzów plazmacytarnych $\geq 50\%$.</p>
SD	Nie spełnia kryteriów dla CR, VGPR, PR lub choroby postępującej (nie jest zalecane do stosowania jako wskaźnik odpowiedzi, stabilność choroby najlepiej opisuje się przez przedstawienie szacunkowego czasu do progresji)

Skróty: CR = odpowiedź całkowita; FLC = wolne łańcuchy lekkie; PR = odpowiedź częściowa; SD = choroba stabilna; sCR = kategoryczna odpowiedź całkowita; VGPR = bardzo dobra odpowiedź częściowa.

- a – Wszystkie kategorie odpowiedzi wymagają przeprowadzenia dwóch kolejnych ocen w dowolnej chwili przed wprowadzeniem nowego leczenia; wszystkie kategorie wymagają również oceny postępujących lub nowych zmian kostnych. Badania radiograficzne nie są wymagane do spełnienia wymogów odpowiedzi.
- b – Nie jest wymagane potwierdzenie powtórą biopsją szpiku kostnego.
- c – Obecność/brak komórek klonalnych na podstawie stosunku κ/λ . Nieprawidłowy stosunek κ/λ stwierdzony metodą immunochemii lub immunofluorescencji wymaga minimum 100 komórek do analizy. Nieprawidłowy stosunek κ/λ odzwierciedlają obecność nieprawidłowego klonu $> 4:1$ lub $< 1:2$.

Ponadto do kryteriów odpowiedzi zostanie dołączony kolejny nowy, czuły test, którym jest oznaczenie łańcuchów ciężkich/lekkich, jako znacznika krwi niskopoziomowej aktywności choroby. Nowe kryteria odpowiedzi IMWG definiujące MRD oraz testy stosowane do jej weryfikacji powstają w czasie pisania tej publikacji.

Kilka ważnych terminów:

- TTP – czas do progresji (Time To Progression): czas od początku leczenia do nastąpienia nawrotu.
- PFS – czas przeżycia wolny od progresji (Progression-Free Survival): czas przeżycia, w którym pacjent pozostaje w remisji*.
 - PFS1 – zgodnie z definicją Palumbo jest to okres od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia pierwszego nawrotu.
 - PFS2 – okres od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia drugiego nawrotu, włącznie z czasem trwania pierwszej i drugiej remisji.

**Za remisję zasadniczo uznaje się przynajmniej częściową odpowiedź (PR, $\geq 50\%$ poprawy) trwającą przynajmniej 6 miesięcy.*

Leczenie

Wykluczenie MGUS lub szpiczaka bezobjawowego

Pierwszą i najważniejszą decyzją jest określenie, czy leczenie jest wymagane. Pacjenci z MGUS oraz bezobjawowym lub tłym się szpiczakiem mnogim (*patrz tabela 1*) powinni być raczej uważnie obserwowani, a nie leczeni. Obecnie prowadzonych jest kilka badań klinicznych, w których próbuje się określić, czy możliwe jest wzmocnienie regulacji immunologicznej we wczesnym szpiczaku lub obniżenie prawdopodobieństwa aktywacji choroby.

Warte uwagi są dwa ukończone badania: prowadzone przez hiszpańską grupę badanie PETHEMA dla SMM wysokiego ryzyka, w którym pacjenci byli poddawani obserwacji lub leczeni lenalidomidem i deksametazonem oraz badanie NCI z zastosowaniem carfilzomibu, lenalidomidu i deksametazonu u pacjentów z SMM wysokiego ryzyka. W hiszpańskim badaniu progresja choroby została opóźniona a OS dla 3 lat uległa znaczącej poprawie wśród pacjentów leczonych lenalidomidem i niską dawką deksametazonu w porównaniu do uczestników poddawanych obserwacji. W badaniu pilotowym NCI zaprezentowanym na konferencji ASH 2014, skojarzenie carfilzomibu, lenalidomidu i deksametazonu u 12 zarekrutowanych pacjentów doprowadziło w trakcie badania do 100% odsetka całkowitych odpowiedzi. Co więcej, 11 z 12 pacjentów okazało się MRD-ujemnymi. Pacjenci są obecnie poddawani obserwacji w celu oceny czasu trwania statusu MRD-ujemnego.

W roku 2010 rozpoczęto duże, trwające, połączone badanie ECOG/SWOG, w którym pacjenci z SMM wysokiego ryzyka zostali zrandomizowani do lenalidomidu lub placebo. Dla pacjentów z SMM wysokiego ryzyka dostępnych jest wiele innych badań, a w części z nich stosowane są leki eksperymentalne. Jednak jak dotąd brak powszechnie akceptowanej definicji tego, czym jest SMM wysokiego ryzyka. Kryteria SMM wysokiego ryzyka zmieniają się w zależności od badania, co utrudnia standaryzację definicji.

IMWG opublikowała ostatnio Updated Criteria for the Diagnosis of Myeloma (Zaktualizowane kryteria rozpoznania szpiczaka, Rajkumar SV et al., *The Lancet*) w celu dokładnego zidentyfikowania „podzbioru pacjentów z tłym się szpiczakiem mnogim i chorobą złośliwą, narażonych na ryzyko szybkiego rozwoju cech CARB”. Zweryfikowane kryteria SMM „ultra wysokiego ryzyka” zdefiniowano jako:

- przynajmniej 60% plazmokokórkowość szpiku kostnego,
- stosunek wolnych łańcuchów lekkich lambda/kappa wynoszący przynajmniej 100,
- 2 lub więcej zmiany ogniskowe w RM.

Ponieważ dowiedziono, że kryteria te indywidualnie niosą ze sobą 80% lub większe ryzyko progresji do aktywnej choroby w ciągu od 18 miesięcy do 2 lat, każde z nich jest uznawane za „zdarzenie definiujące szpiczaka”. *Tym samym pacjenci bezobjawowi spełniający dowolne z tych kryteriów powinni być uznawani za chorujących na wczesnego aktywnego szpiczaka i należy ich leczyć, a nie tylko obserwować.* Jest to znacząca zmiana w leczeniu szpiczaka, ponieważ uprzednio uznawano, że wszystkich pacjentów bezobjawowych nie należy leczyć do wystąpienia przynajmniej jednego kryterium CRAB. Ponieważ dostępne są teraz nowe narzędzia w zakresie leczenia umożliwiające zapobiegnięcie progresji choroby i potencjalnie wyleczenie szpiczaka zanim spowoduje uszkodzenia narządów końcowych, obecnie imperatywem jest wczesna interwencja w przypadku wczesnej aktywnej choroby.

Swoiste leczenie przeciwko szpiczakowi zaleca się po rozwinięciu się aktywnej choroby, czego odzwierciedleniem jest rosnący składnik M i/lub pojawiające się lub problemy kliniczne, bądź cechy „CRAB” (patrz tabela 1). Problemy wystarczające, aby wymagać leczenia obejmują uszkodzenie kości (zmiany lityczne i/lub osteoporoza), niewydolność nerek, progresywny spadek liczby krwinek (np. niedokrwistość, neutropenia), podwyższony poziom wapnia we krwi, uszkodzenia nerwów lub inne istotne uszkodzenia narządów lub tkanek wywołane przez szpiczaka lub białko szpiczakowe. Powyższe wskazania potrzeby rozpoczęcia leczenia można podsumować w formie cech CRAB: **C** – podwyższony poziom wapnia (calcium); **R** – problemy z nerkami (renal); **A** – anemia (niedokrwistość); **B** – choroba kości (bone). Ogólne cele leczenia to rozwiązanie poszczególnych problemów i ogólne opanowanie choroby. Zestawienie typów leczenia zamieszczono w tabeli 7.

Przegląd leczenia

Zarys historyczny rozwoju obecnie stosowanych terapii zamieszczono w części „Przegląd historyczny”. Od roku 1962, kiedy po raz pierwszy wprowadzono melfalan, stosowano różne schematy chemioterapii i czyniono kroki w celu poprawy wyników leczenia, stosując schematy chemioterapii wysokodawkowanej z przeszczepem szpiku kostnego (BMT) lub przeszczepem obwodowych komórek macierzystych (PBSCT). W standardowym typie BMT lub PBSCT „przeszczep” stanowi „ratunek” za pomocą wcześniej pozyskanych prawidłowych komórek macierzystymi szpiku kostnego, po tym, gdy komórki macierzyste w organizmie zostały zniszczone wysokodawkowaną chemioterapią (zazwyczaj melfalan).

Tabela 7. Opcje leczenia szpiczaka

1. Leczenie indukujące
2. Chemioterapia wysokimi dawkami z przeszczepem hematopoetycznych komórek macierzystych
3. Napromienianie oszczędzające szpik kostny
4. Leczenie podtrzymujące
5. Leczenie objawowe: <ul style="list-style-type: none"> • Leki przeciwbólowe • Bisfosfoniany • Czynniki wzrostu • Antybiotyki • Opieka ratunkowa (np. dializa, plazmafereza, chirurgia, radioterapia) • Środki przeciwwirusowe • Szyna/gorset • Kyfoplastyka/wertebroplastyka • Ćwiczenia
6. Kontrola choroby lekoopornej lub nawrotowej
7. Nowe i rozwojowe sposoby leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • Leki immunomodulujące (IMiDs) Thalomid® (talidomid), Revlimid® (lenalidomid), Pomalyst® (pomalidomid) • Zatwierdzone dożylnie inhibitory proteasomu Velcade® (bortezomib) i Kyprolis® (carfilzomib), oraz eksperymentalne doustne inhibitory proteasomu oprozomib, iksazomib i marizomib w badaniach klinicznych • Inhibitor deacetylazy histonu (HDAC) Farydak® (panobinostat); inhibitor HDAC rociliność (ACY-1215) w badaniach klinicznych • Przeciwciała monoklonalne anty-SLAMF7 elotuzumab w badaniach późnej fazy w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem oraz w połączeniu z innymi lekami zatwierdzonymi i eksperymentalnymi • Przeciwciała monoklonalne anty-CD38: daratumumab i SAR650984 w badaniach klinicznych • Ogólnonowotworowy promotor genu supresji transformacji nowotworowej selineksor w badaniach klinicznych

W latach 80. i 90. ubiegłego wieku terapia wysokimi dawkami melfalanu wspomagana przeszczepem komórek macierzystych była jedną z niewielu technik dostępnych do złagodzenia obciążeniem guzem szpiczakowym i osiągnięcia lepszych wyników. Wraz z wprowadzeniem w roku 1997 talidomidu do leczenia szpiczaka, opcje terapeutyczne uległy rozszerzeniu. Możliwe stało się uzyskanie całkowitej odpowiedzi po podaniu prostego środka doustnego. Szybko pojawiły się dodatkowe nowe leki: najpierw Velcade (bortezomib, 2003), potem Revlimid (lenalidomid, 2005), Kyprolis (carfilzomib, 2012), Pomalyst (pomalidomid, 2013) i ostatnio Farydak (panobinostat, 2015). Obiecujące wyniki uzyskiwane są dla leków eksperymentalnych, o nowych mechanizmach działania, takich jak elotuzumab, seliksienor i przeciwciała monoklonalne anty-CD 38: daratumumab i SAR650984, podobnie jak doustne inhibitory proteasomu. Staje się coraz bardziej jasne, że prawdopodobnie żadna pojedyncza terapia nie będzie wystarczająco skuteczna dla wszystkich pacjentów ze szpiczakiem, podobnie jak żaden pojedynczy środek nie zapewni samodzielnie wyleczenia. Zamiast tego najwyższą skuteczność wykazuje podejście polegające na stosowaniu kombinacji wielu leków działających na różne sposoby.

Nie da się udzielić prostej odpowiedzi na pytanie o „najlepsze” opcje leczenia dostępne w roku 2015. Na szczęście dostępne są liczne schematy zapewniające bardzo silne odpowiedzi, trwałe odpowiedzi (remisje trwające ≥ 2 lat) i poprawiające całkowite przeżycie. Najlepszy wybór dla każdego pacjenta zależy od indywidualnych czynników takich jak wiek, stopień zaawansowania, cechy genetyczne, stan nerek, choroby współistniejące oraz – oczywiście – osobiste preferencje.

Pacjenci ze szpiczakiem muszą mieć świadomość konieczności gruntownego omówienia opcji leczenia ze swoimi lekarzami.

Opcje dla pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych

Podejście do leczenia pierwszego rzutu zmieniło się znacząco wraz z wprowadzeniem nowych leków: talidomidu, bortezomibu, lenalidomidu i carfilzomibu. Wybór leczenia pierwszego rzutu należy dostosować do stanu sprawności pacjenta i występowania lub braku choroby nerek, neuropatii obwodowej oraz mutacji genetycznych wysokiego ryzyka. Przeprowadzony ostatnio przegląd rejestru wykazał, że kombinacje Revlimid/deksametazon i kombinacje na bazie Velcade są stosowane w mniej więcej równie często w leczeniu pierwszego rzutu, przy rzadszym stosowaniu kombinacji talidomid/deksametazon, głównie ze względu na dostępność środków IMiD nowej generacji oraz ich stosunkowo korzystne działania niepożądane w porównaniu do działań niepożądanych związanych z talidomidem, obejmujących zakrzepicę, zmęczenie, cytopenię i neuropatię obwodową.

Wytyczne NCCN z roku 2015 dotyczące leczenia pacjentów niekwalifikujących się do leczenia wysokodawkowaną chemioterapią z przeszczepem komórek macierzystych obejmują Velcade/deksametazon (VD) w kategorii 2A oraz w kategorii 1 Revlimid/niską dawkę deksametazonu (Rd); melfalan/prednizon/Velcade (MPV), melfalan/prednizon/Revlimid (MPR) i melfalan/prednizon/talidomid (MPT). Jednak opublikowane w roku 2013 prowadzone przez IMF badanie trzech grup FIRST, porównujące ciągłą terapię Revlimid/deksametazon ze stałą dawką Revlimid/deksametazon oraz leczeniem melfalan/prednizon/talidomid nie tylko wykazało wyższość leczenia ciągłego lenalidomidem względem odgórnie ustalonej dawki Revlimidu lub MPT, ale także poddało w wątpliwość stosowanie kombinacji melfalanu w leczeniu pierwszego rzutu nowo rozpoznanych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu komórek macierzystych.

Wspólne oświadczenie International Myeloma Foundation dotyczące kontroli, leczenia i leczenia podtrzymującego pacjentów ze szpiczakiem niekwalifikujących się do standardowego autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (Palumbo A. et al. JCO, 13 stycznia 2014) zaleca, by pacjentów w starszym wieku, czasami o słabszym stanie zdrowia, leczyć stosownie do ich stanu fizycznego. W tym celu dr Antonio Palumbo i jego zespół w Torino, Włochy, stworzył narzędzie do oceny geriatrycznej (Palumbo A. et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma: an International Myeloma Working

Group report (Ocena geriatryczna przewiduje przeżywalność i toksyczność w szpiczaku u pacjentów w podeszłym wieku: raport Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka). *Blood*, 27 stycznia 2015) do oceny chorób współistniejących oraz stanu poznawczego i fizycznego. Narzędzie przewiduje śmiertelność oraz ryzyko toksyczności u pacjentów w podeszłym wieku ze szpiczakiem w celu lepszego dopasowania terapii. Wytyczne zalecają, pacjentów w podeszłym wieku o słabym stanie zdrowia leczyć schematem dwulekowym (Velcade/deksametazon lub Revlimid/deksametazon), natomiast u sprawnych, nowo zdiagnozowanych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu należy stosować schematy trójlekowe, takie jak RVD lub jego odmianą, „lekkim VRD” o obniżonej dawce, CyBorD (cyklofosfamid/bortezomib/deksametazon) oraz częściej stosowanymi poza USA kombinacjami CTD (cyklofosfamid/talidomid/deksametazon) bądź VMP (Velcade/melfalan/prednizon) (patrz tabela 8).

Tabela 8. Opcje leczenia pierwszego rzutu dla pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu

Pacjenci słabi: Schemat dwulekowy

- Revlimid + niska dawka deksametazonu (Rd)
- Velcade + niska dawka deksametazonu (Vd)

Pacjenci sprawni: Schemat trójlekowy

- Velcade/Revlimid/deksametazon (VRD lub RVD)
- VRD w dawkach zredukowanych (VRD-lite)
- Velcade/Cytoxan/deksametazon (VCD lub CyBorD)
- Velcade/talidomid/deksametazon (VTD)
- Cytoxan/talidomid/deksametazon (CTD)
- Velcade/melfalan/prednizon (VMP)
- VMP ± Rd (kolejno lub zamiennie)
- Inne

Podczas konferencji ASH 2014 dr Maria-Victoria Mateos z grupy w Salamance przedstawiła dane dowodzące, że pacjentom niekwalifikującym się do przeszczepu VMP i Rd można podawać sekwencyjnie lub alternatywnie z równoważnymi wynikami dla obu sposobów leczenia.

Jeśli planowane jest pobranie komórek macierzystych

Podstawowym zastrzeżeniem dla pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu jest unikanie schematów indukujących z melfalanem, ponieważ melfalan może uszkadzać szpik kostny (komórki macierzyste). Podeszły wiek (> 70 lat) nie jest bezwzględnym przeciwwskazaniem do przeszczepu komórek macierzystych. To, czy przeszczep autologiczny jest odpowiednią opcją, czy nie, należy omówić indywidualnie z każdym pacjentem, uwzględniając jego sprawność fizyczną, ogólne czynniki ryzyka, czynniki rodzinne i dotyczące pracy oraz indywidualne preferencje.

Otwartą kwestią stało się pytanie, czy przeszczep autologiczny jako element leczenia pierwszego rzutu jest wymagany, czy też może być oferowany jako opcja przy pierwszym lub późniejszym nawrocie. Oczekujemy na wyniki trzech autorytatywnych badań klinicznych fazy III, które będą dostępne w latach 2015 i 2016 i powinny udzielić odpowiedzi na to pytanie. Ostatnio dane z badania fazy II IFM indukcji VRD, po której nastąpiła podana wcześniej terapia wysokodawkowana z autologicznym przeszczepem komórek macierzystych, konsolidacją VRD i rocznym leczeniem podtrzymującym lekiem Revlimid wykazała dalsze, 20% zwiększenie stopnia odpowiedzi po przeszczepie w stosunku do odpowiedzi uzyskanej izolowaną indukcją VRD (Roussel M et al. *JCO*, lipiec 2014). Biorąc pod uwagę te i inne dane dotyczące wczesnego przeszczepu, można rozsądnie przyjąć kontynuację wykonywania przeszczepu jako elementu leczenia pierwszego rzutu dla pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu, oczekując na wyniki badania fazy III.

Podejście do leczenia pierwszego rzutu lub leczenia indukującego przed pobraniem komórek macierzystych i wysokodawkowaną chemioterapią z ratowaniem komórek macierzystych ewoluowało i uległo znacznej zmianie w ciągu ostatnich dwudziestu lat. Stosowany wcześniej standardowo schemat indukujący ustąpił teraz miejsca skuteczniejszemu trybom skojarzonym o niższej toksyczności. Zalecenia NCCN kategorii 1 dotyczące pierwotnej terapii kandydatów do przeszczepu obejmują Velcade/deksametazon (VD), Velcade/doksorubicynę/deksametazon (PAD), Velcade/talidomid/deksametazon (VTD) i Revlimid/deksametazon (Rd). Pobranie komórek macierzystych po leczeniu kombinacją Revlimid/deksametazon może wymagać podania czynnika wzrostu z cyklofosfamidem lub pleriksaforem, a nie

tylko samego czynnika wzrostu (np. Neupogen®). Cyklofosfamid/bortezomib/deksametazon (CyBorD), Velcade/Revlimid/deksametazon i carfilzomib/Revlimid/deksametazon (CRD) są kwalifikowane do kategorii 2A, a kilka innych terapii skojarzonych jest klasyfikowanych jako kategoria 2B: monoterapia deksametazonem, Doxil/winkrystyna/deksametazon (DVD) i talidomid/deksametazon (TD). Konsensus na rok 2015 przyjmuje, że kombinacje trójlekowe są zalecane jako indukcja przed ASCT.

Zastrzeżenia dla różnych opcji indukcji

Schematy trójlekowe mogą generować szybkie odpowiedzi i uzyskiwać wysokie współczynniki odpowiedzi. Schematy obejmujące Revlimid i deksametazon wiążą się z podwyższonym ryzykiem zakrzepów (zakrzepica żył głębokich, DVT) i wymagają profilaktycznego przyjmowania aspiryny lub innego środka przeciwzakrzepowego. Neuropatia jest powikłaniem w schematach obejmujących talidomid i Velcade. Suplementy takie jak aminokwasy, L-karnityna i L-glutamina oraz witaminy B6 i B12 mogą zapewnić pewną ochronę układu nerwowego. Trwają prace nad stworzeniem nowego testu mRNA, który umożliwiłby wykrycie pacjentów szpiczakowych narażonych na ryzyko indukowanej przez bortezomib neuropatii obwodowej, tym samym zoptymalizowanoby wybór leczenia. Wykazano, że częstość występowania neuropatii obwodowej jest znacząco niższa przy podawaniu leku Velcade podskórnym, niż w przypadku podawania dożylnego. Lek Velcade zwiększa podatność na zakażenie wirusem herpes zoster (półpasiec). W związku z tym pacjentom przyjmującym lek Velcade należy profilaktycznie podawać leczenie antywirusowe.

Wspomniane wcześniej badanie IFM fazy II, w którym pacjentom podawano indukcyjne leczenie VRD, ASCT, konsolidujące leczenie VRD i roczne leczenie podtrzymujące lekiem Revlimid może wskazywać kierunek do nowego standardu leczenia wśród przyszłych pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu. Po zakończeniu badania 68% było MRD-ujemnych w ocenie cytometrią przepływową. Przy 39 miesiącach obserwacji w chwili opublikowania badania całkowita przeżywalność wynosiła 100% i u żadnego z pacjentów MRD-ujemnych nie doszło do wznowy. Dane te zapewniają wstępny wgląd w trwające badanie fazy III IFM/Dana-Farber, którego ostateczne wyniki zostaną opublikowane pod koniec roku 2015 lub w roku 2016.

Dobór najlepszej terapii dla każdego pacjenta stanowi poważne wyzwanie. Należy uwzględnić wcześniejsze ryzyko leczenia, odpowiedzi i długość remisji, ryzyko związane z DVT i neuropatią, wygodę i koszty. Występowanie genetycznych cech wysokiego ryzyka i/lub uszkodzeń nerek może przechylić szalę w stronę kombinacji chemioterapii z Velcade. Kluczowy jest otwarty dialog w celu omówienia „wad i zalet” leczenia.

Przeszczep

Wysokodawkowana chemioterapia (HDT) z autologicznym przeszczepem komórek macierzystych (ASCT)

- Rola przeszczepu autologicznego została gruntownie zweryfikowana i pozostaje tematem badań zarówno w warunkach przeszczepu wczesnego, jak i po wznowie, czy też ratunkowego.
- Wykazano, że HDT z przeszczepem autologicznym komórek macierzystych poprawia zarówno wskaźniki odpowiedzi, jak i przeżywalność u pacjentów ze szpiczakiem. Jednakże to podejście nie gwarantuje wyleczenia. Wraz z wprowadzeniem nowoczesnych terapii skojarzonych jako uzupełnienia ASCT, niektórzy badacze sugerują, że podgrupa pacjentów („dobre ryzyko”) może się charakteryzować przedłużonym przeżyciem i może osiągnąć „praktyczne wyleczenie” (definiowane jako pełna remisja przez ≥ 4 lata).
- Wskaźniki pełnej remisji z HDT jako planowanym elementem leczenia pierwszego rzutu mogą obecnie osiągnąć $\geq 90\%$ przy zastosowaniu strategii wczesnych i późnych przeszczepów, ze wskaźnikami PFS sięgającymi do czterech lat.

- Dodatkowa korzyść z uwzględnienia przeszczepu autologicznego lub jego braku oraz to, czy lepiej wykonać przeszczep wcześniej czy też opóźnić go do nawrotu jest obecnie weryfikowane, z wynikami trzech autorytatywnych badań klinicznych których wyniki zostaną przedstawione w przeciągu następnego roku.
- Chorobowość i śmiertelność – dzięki stosowaniu obecnie leczeniu czynnikiem wzrostu, antybiotykami i innymi rodzajami leczenia wspomagającego - związana z procedurą jest dla HDT bardzo niska i wynosi <5%. Większość ośrodków stosuje dożylnie wysokie dawki melfalanu w monoterapii, przy dawce 200 mg/m² jako schemat przygotowawczy.

Tabela 9. Opcje leczenia indukującego dla pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu

Trójlekowa terapia na bazie leku Velcade

- VCD (CyBorD) (Velcade, Cytozan, deksametazon)
- VRD (RVD) (Velcade, Revlimid, deksametazon)
- VTD (Velcade, talidomid, deksametazon)
- PAD (Velcade, adriamycyna, deksametazon)

Trójlekowa terapia na bazie leku Kyprolis

- KCD (Kyprolis, Cytozan, deksametazon)
- KRd (Kyprolis, Revlimid, deksametazon)
- KTD (Kyprolis, talidomid, deksametazon)
- Inne

Bieżące zalecenia

HDT z autologicznym przeszczepem komórek macierzystych powinno być zalecane jako część leczenia pierwszego rzutu dla kwalifikujących się, nowo zdiagnozowanych pacjentów ze szpiczakiem objawowym.

- Standardowym schematem przygotowawczym jest melfalan w dawce 200 mg/m². Nie zaleca się napromieniowywania całego ciała.
- Nie zaleca się wypłukiwania komórek macierzystych z powodu dodatkowego kosztu bez dodatkowej korzyści klinicznej.
- Zaleca się obwodowe komórki macierzyste zamiast szpiku kostnego ze względu na łatwość pobrania i szybsze wszczepienie.
- Schematy przed przeszczepem zostały omówione powyżej.

Rola przeszczepu autologicznego przy pierwszym nawrocie

Część procesu decyzyjnego dla przeszczepu autologicznego obejmuje wiedzę na temat wpływu czekania z perspektywą przeszczepu w przypadku nawrotu. Dane z dwóch francuskich badań randomizowanych oraz retrospektywnego badania Mayo Clinic wykazują brak obniżenia całkowitej przeżywalności na skutek odłożenia przeszczepu do nawrotu. Jednakże żadne z tych badań nie analizowało wpływu leczenia indukcyjnego silną kombinacją skojarzonego IMiD i inhibitora proteosomu. Duże, randomizowane badanie amerykańsko-francuskie stosowanego w pierwszym rzucie schematu VRD względem VRD + ASCT wspomniane powyżej, którego wyniki nie zostały jeszcze opublikowane, pomoże w określeniu, czy dodanie konsolidacji ASCT po najlepszej nowej terapii zapewni dodatkową korzyść. Ważnym elementem, który należy brać pod uwagę jest jakość życia. Z jednej strony w przypadku, gdy przeszczep nie jest wykonywany jako planowa strategia pierwotna, zazwyczaj wymagana jest dodatkowa terapia, włącznie z podtrzymującą, z towarzyszącą jej toksycznością i działaniami niepożądanymi. Z drugiej strony znaczący wpływ przeszczepu zostaje opóźniony, co dla niektórych pacjentów stanowi lepszy wybór.

Pobieranie i przechowywanie komórek macierzystych do późniejszego wykorzystania

Wiele ośrodków ma silne opory przed pobieraniem komórek macierzystych bez jasnego planu ich użycia, zazwyczaj natychmiastowego. Ta niechęć wywodzi się z priorytetów protokołu, ograniczeń kosztu/ wykorzystania w zakresie pobierania i przechowywania oraz licznych innych czynników. Mimo wszystko wielu pacjentów prosi o pobranie komórek i tego chce, choć mogą nie podchodzić z entuzjazmem do szybkiego leczenia wysokodawkowaną chemioterapią.

Bieżące zalecenia

- Pobieranie z przechowywaniem do wykorzystania w przyszłości jest zalecane z weryfikacją dla poszczególnych przypadków.
- Istnieje medyczne i naukowe uzasadnienie do zachowania komórek macierzystych do wykorzystania w przyszłości.
- Opóźniony przeszczep jest realną opcją leczenia.
- Drugi przeszczep przy nawrocie jest realną opcją, szczególnie jeśli pierwszy nawrót po przeszczepie nastąpił po ponad 2 latach. *(Patrz dyskusja na temat „podwójnych” przeszczepów).*

Przeszczep podwójny lub tandemowy

- Obecnie nie są jasne dodatkowe korzyści przeszczepu podwójnego lub tandemowego względem pojedynczego przeszczepu autologicznego.
- Wyniki dla zaplanowanego pierwotnego przeszczepu tandemowego (terapia totalna 1, 2, 3, 4 i 5 na Uniwersytecie Arkansas) były dobre. Mediana ogólnego przeżycia wyniosła 68 miesięcy, z nawet

Tabela 10. Najczęściej stosowane leki w chemioterapii

NAZWA LEKU	INNA NAZWA LECZENIA	KOMENTARZ
Środki tradycyjne		
melfalan* (M)**	Alkeran® (doustnie lub dożylnie)	Najlepszy lek stosowany pojedynczo
cyklofosfamid* (C lub CY)**	Cytosan® (doustnie lub dożylnie) Bis-chloro-Nitrosourea®	Skuteczność podobna do M, ale z większą toksycnością w odniesieniu do przewodzie pokarmowego i układu moczowo-płciowego i mniejszym prawdopodobieństwem uszkodzenia komórek macierzystych szpiku kostnego
prednizon (P)**	Prednisolone® (podobny) (zazwyczaj doustnie)	Czynny bezpośrednio, dobrze działa z M, C i B. Nie powoduje supresji szpiku kostnego
deksametazon (D)**	Decadron® (doustnie lub dożylnie)	Podobny do prednizonu, ale silniejszy, bardziej nasilone działania niepożądane
Nowe środki		
Pegylowana, liposomalna doksorubicyna*	Doxil® (dożylnie)	W skojarzeniu, obiecująca aktywność, mniejsza toksycność niż A
bortezomib (B, V lub P)**	VELCADE® (dożylnie)	Aktywny bezpośrednio, stosowany sam lub w skojarzeniu
talidomid (T)**	Thalomid® (doustnie)	Aktywny bezpośrednio, zatwierdzony do stosowania w skojarzeniu z deksametazonem, stosowany w innych kombinacjach
lenalidomid (R lub L)**	Revlimid® (doustnie)	Aktywny bezpośrednio, zatwierdzony do stosowania w skojarzeniu z deksametazonem, stosowany w innych kombinacjach
carfilzomib	Kyprolis® (dożylnie)	Aktywny bezpośrednio, stosowany sam lub w skojarzeniu
pomalidomid	Pomalyst® (doustnie)	Aktywny bezpośrednio, stosowany sam lub w skojarzeniu
panobinostat	Farydak® (doustnie)	Zatwierdzony do stosowania w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem

*Środki alkilujące **Często stosowane skróty

dłuższym czasem przeżycia dla niektórych podgrup. Terapia totalna 3, obejmująca stosowanie leku Velcade, wydaje się oferować wcześniejszą odpowiedź i większe wskaźniki odpowiedzi, choć pacjenci z czynnikami wysokiego ryzyka, w tym starszy wiek, wyższą wartość LDH, nieprawidłową cytogenetyką lub zaawansowaną chorobą mają mniejsze szanse na osiągnięcie dodatkowych korzyści.

- Badania porównawcze, włącznie z francuskim badaniem randomizowanym wykazały korzyści głównie dla podgrupy pacjentów (nienależących do VGPR lub CR).

Bieżące zalecenia

- Obecnie planowany przeszczep tandemowy wciąż pozostaje opcją badania klinicznego i powinien być wykonywany w ośrodkach specjalizujących się w tym podejściu. Planowany drugi przeszczep można rozważyć u pacjentów osiągających < VGPR przy pierwszym przeszczepie autologicznym.
- Drugi przeszczep u pacjenta, który uzyskał dobrą odpowiedź po pierwszym przeszczepie i u którego nawrót wystąpił w czasie > 2 lat jest przydatną i racjonalną opcją terapeutyczną.

Tabela 11. Terapia wysokodawkowana

TYP PRZESZCZEPU	ZALETY	WADY
Pojedynczy autologiczny	<ul style="list-style-type: none"> • 50% doskonałe remisje • Przynajmniej równie dobry jak standardowa terapia w zakresie całkowitej przeżywalności i prawdopodobnie lepszy dla pacjentów z wysokim poziomem Sβ2M • Podstawa do strategii do osiągnięcia prawdziwej remisji lub wyleczenia długoterminowego • Nowe schematy przygotowawcze mogą doprowadzić do prawdziwej, pełnej remisji 	<ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko nawrotu podobne do standardowej chemioterapii • Bardziej toksyczny i kosztowniejszy • Nie udało się jednoznacznie zidentyfikować pacjentów, którzy jednoznacznie odnoszą korzyści z przeszczepu • Wciąż może być wymagane/zalecane leczenie podtrzymujące
Podwójny autologiczny	<ul style="list-style-type: none"> • Pochodząca z roku 2002 aktualizacja danych francuskich wskazuje na korzyść w zakresie przeżywalności dla podgrup pacjentów niebędących w stanie CR lub VGPR • Doskonałe wyniki z zastosowaniem przeszczepu tandemowego (<i>patrz tekst</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • Wciąż niejasna rola przeszczepu podwójnego (tandemowego) względem pojedynczego • Bardziej toksyczny i kosztowniejszy w porównaniu z pojedynczym • Brak korzyści w zakresie przeżywalności dla pacjentów w CR lub VGPR po pierwszym przeszczepie
Tradycyjny allogeniczny	<ul style="list-style-type: none"> • Brak ryzyka skażenia materiału przeszczepowego komórkami szpiczaka • Możliwy efekt przeszczep przeciwko szpiczakowi przedłużający remisję 	<ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko wczesnych powikłań w tym zgonu nawet w przypadku bliźniaków jednojajowych z identycznym HLA (25%–30%) • Nieprzewidywalne ryzyko powikłań • Ograniczony dla pacjentów w wieku < 55 lat • Bardziej toksyczny i kosztowniejszy od autologicznego
Mini-Allo	<ul style="list-style-type: none"> • Mniej toksyczna forma przeszczepu allogenicznego • Chemioterapia przygotowawcza zazwyczaj dobrze tolerowana • Wyniki w przeszczepie odpornym na działanie przeciwszpiczakowe 	<ul style="list-style-type: none"> • Nie jest podawana chemioterapia przeciwszpiczakowa • Nadal generuje chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi • Pełne korzyści wciąż niejasne • Ryzyko początkowej śmiertelności wynosi około 17% • Nie jest zalecany dla pacjentów poza udziałem w badaniach klinicznych
Bliźniak jednojajowy	<ul style="list-style-type: none"> • Brak ryzyka skażenia komórkami szpiczakowymi w materiale przeszczepowym • Znacznie mniej ryzykowny od przeszczepu allogenicznego 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak działania przeszczep przeciwko gospodarzowi • Wymagany bliźniak jednojajowy; dotyczy pacjentów w wieku < 55 lat

- c. Uratowanie i przechowanie dostatecznej liczby komórek macierzystych na drugi lub dodatkowy przeszczep, jeśli właściwe, jest zdecydowanie zalecane.

Rola przeszczepu allogenicznego

- Pomimo rozwoju medycyny w ciągu ostatnich dwóch dekad, pełny przeszczep allogeniczny, nawet w przypadku idealnie zgodnego dawcy rodzinnego, jest w przypadku szpiczaka procedurą wysokiego ryzyka. Początkowa chorobowość i śmiertelność związana z leczeniem utrzymuje się na wysokim poziomie. Nawet w ośrodkach o największym doświadczeniu i w warunkach najmniejszego ryzyka początkowa śmiertelność wynosi przynajmniej od 15% do 20%. W innych ośrodkach często zgłaszana jest śmiertelność od 20% do 30% i większa. Dla pacjentów ze szpiczakiem zazwyczaj najbardziej krytyczne są powikłania płucne.
- Potencjalne zalety przeszczepu allogenicznego to komórki macierzyste wolne od szpiczaka i efekt przeszczep kontra szpiczak. Jednak pomimo tych czynników długoterminowe wyleczenie jest rzadkie. Przy długoterminowej obserwacji nawroty występują z częstością około 7% na rok. Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GHVD) może również stanowić problem wymagający leczenia i obniżający jakość życia.
- Efekt przeszczep przeciwko szpiczakowi można wzmocnić przez zastosowanie wlewów limfocytami dawcy, co w niektórych przypadkach zapewniło korzyści kliniczne.
- Na konferencji ASH 2010 zaprezentowano wspólne badanie grupowe oceniające 710 pacjentów zrandomizowanych do przeszczepu bez działania mieloablacyjnego lub „mini” przeszczepu allogenicznego względem tandemowego przeszczepu autologicznego (Krishnan et al.). Niestety badanie to wykazało dość zdecydowanie, że planowane dodanie mini przeszczepu allogenicznego jako elementu podejścia dwóch transplantacji zwiększało istotnie dodatkowe ryzyko bez korzyści w zakresie przeżywalności w stosunku do tandemowego przeszczepu autologicznego. Tym samym nie zaleca się już rutynowego rozważania tego podejścia.

Bieżące zalecenia

- a. Konwencjonalny przeszczep allogeniczny przy pełnej zgodności jest rzadko zalecany jako strategia pierwszego rzutu ze względu na zbyt wysokie ryzyko.
- b. Przeszczep „mini” allogeniczny jest zalecany tylko w warunkach badania klinicznego. Narasta zainteresowanie wczesnym zastosowaniem przeszczepu allogenicznego dla pacjentów wysokiego ryzyka.
- c. Przeszczep od bliźniaka jednojajowego lub przeszczep syngeniczny jest rzadką opcją, będącą bezpieczną procedurą z dobrymi wynikami i jest zalecany do rozważenia w przypadku, gdy dostępny jest bliźniak jednojajowy.

Radioterapia

Radioterapia jest ważnym schematem leczenia w szpiczaku.

Dla pacjentów z ciężkimi problemami umiejscowionymi, takimi jak uszkodzenia kości, silne bóle i/ lub nacisk na nerwy lub rdzeń kręgowy, radioterapia z niskimi dawkami może być bardzo skuteczna. Główną wadą jest fakt, że radioterapia w sposób nieodwracalny uszkadza komórki macierzyste prawidłowego szpiku kostnego w obszarze leczenia. Należy unikać radioterapii szerokiego pola, obejmującej duże ilości prawidłowego szpiku kostnego. Ogólną strategią jest poleganie na chemioterapii układowej do osiągnięcia ogólnej kontroli choroby, ograniczając zastosowanie miejscowej radioterapii do obszarów ze specyficznymi problemami.

Leczenie podtrzymujące

Leki immunomodulujące (IMiD) – w roku 2012 trzy randomizowane badania z kontrolą grupą otrzymującą placebo zgłosiły istotne przedłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji przy zastosowaniu leku Revlimid jako leczenia podtrzymującego w szpiczaku. Dwa z tych trzech badań zajmowały się leczeniem podtrzymującym po przeszczepie, podczas gdy trzecie oceniało Revlimid jako leczenie podtrzymujące po standardowej terapii na bazie melfalanu. W amerykańskim badaniu CALGB (McCarthy et al.) uznano, że Revlimid w dawce 10 mg dziennie przez 21 z 28 dni podwaja czas do progresji w porównaniu z placebo przy podawaniu pacjentom o stabilnej chorobie lub po wysokodawkowanej chemioterapii (melfalan) wspartej autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych. Dane z obserwacji w tym badaniu wykazały, że leczenie podtrzymujące lekiem Revlimid również podwyższa całkowite przeżycie. W badaniu IFM wykazano, że leczenie podtrzymujące lekiem Revlimid znacząco przedłuża czas przeżycia wolny od progresji u pacjentów po, jednak nie ma to wpływu na całkowite przeżycie.

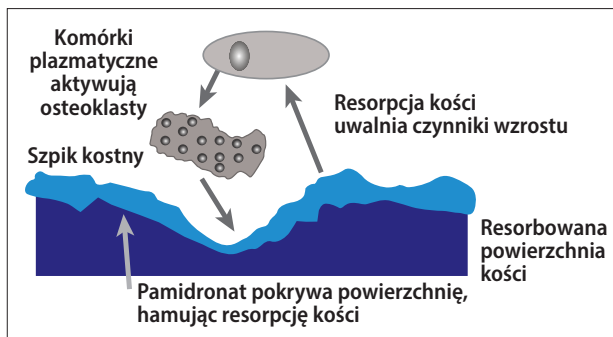
Korzystne dane dotyczące leczenia podtrzymującego lekiem Revlimid równoważy niskie, ale podwyższone ryzyko drugiego nowotworu. Badanie dodatkowe przeprowadzone przez Palumbo z grypy włoskiej ustaliło, że to nie sam Revlimid zwiększa ryzyko drugiego nowotworu, ale skojarzenie leków melfalan i Revlimid, czyli dwóch czynników obciążających szpik kostny. Oczekujemy na wyniki długoterminowej obserwacji badań z lekiem Revlimid w leczeniu podtrzymującym oraz na wyniki kilku badań leczenia podtrzymującego z lekami zatwierdzonymi i eksperymentalnymi.

Velcade – badanie fazy III HOVON/GMMG porównujące Velcade, adriamycynę i deksametazon (PAD) + leczenie podtrzymujące lekiem Velcade vs leczenie winkrystyną, adriamycyną i deksametazonem (VAD) + leczenie podtrzymujące talidomidem zostało opublikowane w sierpniu 2012 r. Zastosowanie leku Velcade nie tylko doprowadziło do poprawy PFS i OS, jego użycie w leczeniu podtrzymującym podawanym w harmonogramie do drugiego tygodnia było dobrze tolerowane i przełożyło się na poprawę odpowiedzi. Początkowe wyniki wskazywały również na korzyść u pacjentów z delecją 17p, która jest aberracją genetyczną o złym rokowaniu wykrywaną metodą FISH.

Leczenie objawowe

Bisfosfoniary – to klasa związków chemicznych wiążących się z powierzchnią uszkodzonych kości u pacjentów ze szpiczakiem. Wiązanie hamuje zachodzące procesy uszkodzenia kości, tym samym może poprawić szanse odtworzenia struktury kości i zwiększenia jej gęstości co prowadzi do wzrostu wytrzymałości tkanki kostnej. Randomizowane badanie, w którym stosowano bisfosfonian pamidronianu (Aredia) wykazało szczególne korzyści u pacjentów odpowiadających na prowadzoną chemioterapię (patrz rys. 5). Zalecenia IMWG z roku 2013 dotyczące leczenia związanej ze szpiczakiem choroby kości głoszą, że terapię bisfosfonianami należy rozważyć u pacjentów otrzymujących terapię przeciwszpiczakową pierwszego rzutu, niezależnie od występowania osteolitycznych zmian kostnych w konwencjonalnej radiografii. Inne dostępne bisfosfoniary obejmują klodronian (Bonafos®), lek doustny dopuszczony w Europie do leczenia szpiczakowej choroby kości, oraz kwas zoledroniowy (Zometa), dopuszczony w USA i Europie jako leczenie zarówno hiperkalcemii, jak i choroby kości. Na etapie badań klinicznych znajduje się kilka nowych terapii mających zapobiegać utracie kości, między innymi denosumabu, przeciwciała monoklonalne do ligandu RANK, BHK880, będącego przeciwciałem monoklonalnym anti-DKK1 i sotaterceptu, białka fuzyjnego stymulującego wzrost kości.

Rysunek 5. Jak działa pamidronian



Podczas dorocznego spotkania American Society of Hematology (ASH, Amerykańskiego towarzystwa hematologicznego) w roku 2010 zaprezentowano wyniki randomizowanego porównania kwasu zoldreniowego z klodronianem, które przeprowadzono w ramach badania MRC Myeloma IX (Morgan et al.). Wyniki wykazały, że kwas zoldroniowy zapewniał nie tylko lepsze wyniki w stosunku do klodronianu w zapobieganiu zdarzeniom związanym z kośćmi szkieletowymi (SRE), lecz także dostarczał korzyści w zakresie przeżycia niezależnie od ograniczenia SRD, potwierdzając antyszpiczakowe działanie kwasu zoldreniowego.

Pojawiło się kilka wątpliwości dotyczących przewlekłego stosowania bisfosfonianów. Dwie z nich, a mianowicie uszkodzenie nerek i osteonekroza szczęki (ONJ) zostały szczegółowo omówione w innych materiałach edukacyjnych IMF (*Myeloma Minute*, *Myeloma Today* i *Understanding Bisphosphonate Therapy*). Oba stany są niestety stosunkowo częste, jednak świadomość możliwości wystąpienia tych potencjalnych problemów jest kluczem do ich zapobiegania im. Czynność nerek musi być seryjnie monitorowana (w szczególności poziom kreatyniny w surowicy przed każdą dawką terapii), przede wszystkim przy stosowaniu leku Zometa. Jeśli poziom kreatyniny w surowicy wzrośnie o 0,5 do 1,0 mg/dl, może być wymagane dostosowanie dawki i/lub harmonogramu podawania leku Aredia lub Zometa. W przypadku leku Zometa jedną z najprostszych regulacji jest przedłużenie czasu wlewu z 15 do 30–45 minut, co obniża ryzyko zaburzenia nerek.

Publikacja Amerykańskiej Akademii Medycyny Ustnej dotycząca kontroli osteonekroza szczęki związanego z bisfosfonianami (BONJ) została pierwotnie opublikowana w czasopiśmie *The Journal of the American Dental Association* w grudniu 2005 r. i od tego czasu kilkakrotnie ją aktualizowano, ostatnio w roku 2014, publikując pod tytułem *Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw – 2014 Update*. Pierwszym zaleceniem jest zapobieganie związanym z lekami osteonekroza szczęki przez regularne kontrole dentystryczne. W przypadku wykrycia problemu zdecydowanie zaleca się skierowanie do eksperta (tj. chirurga szczękowego). Należy unikać wszelkich poważniejszych szczękowych zabiegów chirurgicznych przed uzyskaniem konsultacji. Należy także unikać ekstrakcji zębów do uzyskania pełnej konsultacji. Zakażenie może wymagać leczenia antybiotykami. W ostatnich latach częstość występowania osteonekroza szczęki wydaje się znacząco zmniejszać dzięki większej świadomości istnienia problemu oraz zwracaniu uwagi na higienę jamy ustnej przed i po rozpoczęciu leczenia bisfosfonianami.

Jednakże pojawiły się nowe problemy związane z długoterminowym stosowaniem bisfosfonianów. Choć nietypowe (podkrętarzowe) pęknięcia kości udowej są rzadkie, istnieją dane, które wiążą pięcioletnie lub dłuższe leczenie bisfosfonianami z ich występowaniem. W październiku 2010 r. FDA dodała pęknięcie podkrętarzowe kości udowej do części „Przestrogi i ostrzeżenia” ulotek dołączanych do opakowań wszystkich bisfosfonianów. Dwie niedawne publikacje omawiają możliwy związek między bisfosfonianami i rakiem przetyku. Korzystając z tej samej bazy danych jedna grupa nie znalazła żadnego związku (Cardwell et al.), podczas gdy druga grupa zgłosiła podwyższone ryzyko (Green et al.). Odkrycia te wymagają dodatkowego zbadania.

W zaleceniach IMWG z roku 2013 znajduje się informacja, że dla pacjentów w fazie CR lub VGPR nie jest jasny optymalny czas terapii bisfosfonianami; powinny być one podawane przez okres przynajmniej 12 miesięcy i do 24 miesięcy, a następnie w zależności od decyzji lekarza. W przypadku pacjentów z aktywną chorobą, którzy nie osiągnęli odpowiedzi lub u których występuje zagrożenie chorobą kości powyżej dwóch lat, leczenie bisfosfonianami można ograniczyć do okresów co trzy miesiące. Najbardziej bieżące wytyczne dotyczące roli bisfosfonianów w szpiczaku przygotowane przez Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ASCO) (Kyle et al. *JCO* 2007) zalecają leczenie przez dwa lata, następnie rozważenie przerwania podawania bisfosfonianów dla pacjentów z chorobą stabilną. O dalszym podawaniu bisfosfonianów powinien decydować lekarz.

Antybiotyki – zakażenia stanowią powszechny i nawracający problem pacjentów ze szpiczakiem. Wymagana jest przemyślana strategia kontroli zakażeń. Leczenie antybiotykami należy wprowadzić

natychmiast w przypadku podejrzenia aktywnego zakażenia. Kontrowersyjne jest stosowanie antybiotyków profilaktycznie lub prewencyjne przy nawracających zakażeniach. Badanie porównawcze (URCC/ ECOG, Vesole et al.) przedstawione na konferencji ASH 2010 podsumowano stwierdzeniem „profilaktyczne stosowanie antybiotyków nie zmniejszyło zapadalności na poważne zakażenia (> stopnia 3 i/ lub hospitalizacja) ani na żadne zakażenia w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia”. Na podstawie tego badania autorzy zalecają, by podawanie antybiotyków w pierwszych dwóch miesiącach leczenia nie było obowiązkowe, a rozważane indywidualnie dla każdego przypadku. Kontynuacja antybiotyków przyjmowanych profilaktycznie może zwiększyć szansę wystąpienia odporności na antybiotyki, ale jednocześnie ograniczyć prawdopodobieństwo występowania powikłań w przypadku nawrotowych zakażeń. Zastosowanie wysokich dawek gammaglobulin może być wymagane u pacjentów z ostrymi i ciężkimi zakażeniami nawrotowymi. GM-CSF może być przydatne w poprawie poziomu białych krwinek przy próbie pokonania powikłań związanych z zakażeniami. Stosowanie G-CSF lub GM-CSF jest przydatne w fazie zdrowienia po przeszczepie szpiku kostnego lub komórek macierzystych. G-CSF i GM-CSF można również zastosować przy pobieraniu komórek macierzystych.

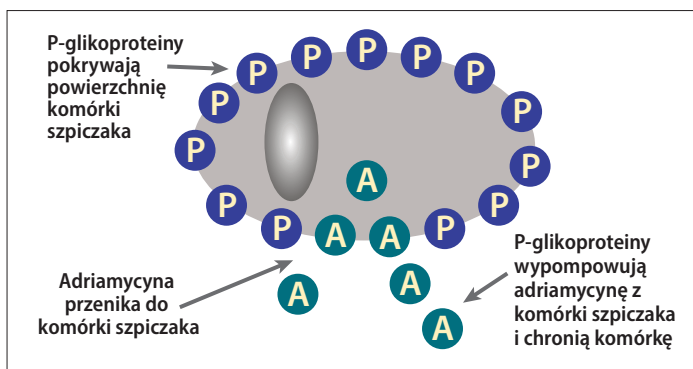
Leki przeciwwirusowe – w niektórych populacjach pacjentów ze szpiczakiem leczonych lekiem Velcade zaobserwowano większą częstość występowania wirusa herpes zoster (półpasiec) **W związku z tym przy terapii lekiem Velcade należy rozważyć profilaktyczne leczenie przeciwwirusowe. Doprowadziło to do rekomendacji by pacjenci otrzymujący carfilzomib, będący inhibitorem proteosomu drugiej generacji, również otrzymywali profilaktycznie leki przeciwwirusowe. Pacjentów ze szpiczakiem ostrzega się, by nie zaszczepiali się na półpasiec (szczepionka Zostavax®), ponieważ zawiera ona żywego wirusa stanowiącego znaczące ryzyko dla osób z osłabionym systemem odpornościowym.**

Kontrola choroby nawrotowej lub opornej

Jak przedstawiono w części dotyczącej patofizjologii, częstym problemem w szpiczaku jest nawrót występujący po remisji trwającej od 1 do 3 lat. Choć leczenie podtrzymujące może być przydatne w przedłużaniu początkowego okresu remisji, następujący w sposób nieunikniony nawrót wymaga ponownego leczenia indukującego. Poniżej zamieszczono ogólną strategię dotyczącą kontroli choroby nawrotowej.

Jeśli nawrót nastąpi po remisji trwającej przynajmniej od 6 miesięcy do 1 roku, pierwszą strategią jest rozważenie ponownego zastosowania terapii, która doprowadziła do remisji. Wg wytycznych NCCN „jeśli nawrót nastąpi po więcej niż 6 miesiącach od zakończenia początkowego leczenia pierwszego rzutu, pacjentów można ponownie leczyć schematem analogicznym jak w przypadku terapii pierwszego rzutu”. U około 50% pacjentów nastąpi druga remisja po leczeniu tą samą terapią, która doprowadziła do pierwszej remisji. Jest to szczególnie prawdziwe w przypadku pacjentów, których choroba znajdowała się w remisji przez ponad rok po pierwszej próbie indukcji. Jako przykład może posłużyć pacjent, który otrzymał terapię Revlimid/niska dawka deksametazonu i u którego nastąpiła remisja szpiczaka na dwa lata: ponownie może on otrzymać terapię Rd. Jeśli remisja trwała krócej niż sześć miesięcy, zazwyczaj wymagana będzie jakaś terapia alternatywna. Będzie tak również w przypadku, jeśli nawrót nastąpił po drugim lub trzecim podaniu oryginalnej terapii indukującej. W takich warunkach ważne będzie rozważenie dodania do schematu trzeciego leku (patrz rys. 6).

Rysunek 6. Komórki szpiczaka z opornością wielolekową (MRD)



Velcade (bortezomib) przy szpiczaku nawrotowym – lek Velcade odgrywa kluczową rolę jako platforma, na której opierają się terapie skojarzone przy nawrocie (VR, VRD, VCD itp.). W sierpniu 2014 r. na podstawie międzynarodowego badania fazy II RETRIEVE, lek Velcade został dopuszczony w USA do ponownego leczenia u dorosłych pacjentów ze szpiczakiem, którzy odpowiedzieli wcześniej na leczenie Velcade i u których nastąpił nawrót przynajmniej po sześciu miesiącach od zakończenia tego leczenia.

Kyprolis (carfilzomib) przy szpiczaku nawrotowym – lek Kyprolis został oceniony w monoterapii i jako lek podstawowy w badaniach leczenia skojarzonego w terapii nawrotu. Wykazano bezpieczeństwo i skuteczność leku w takich terapiach skojarzonych jak KCyD, KRd, KTD i KCyTD, które zaprezentowano na konferencji ASH w roku 2012. Ostateczny wynik badania ASPIRE porównującego Kyprolis/Revlimid/deksametazon z kombinacją Revlimid/deksametazon w nawrotowym szpiczaku zaprezentowano podczas dorocznego spotkania ASH w roku 2014, wykazując wyższość KRd nad RD. Początkowe wyniki badania ENDEAVOR porównującego terapię Kyprolis/deksametazon z Velcade/deksametazon u pacjentów szpiczakowych, którzy przeszli od jednej do trzech wcześniejszych terapii zostały opublikowane w marcu 2015 r. i wykazały, że pacjenci w grupie Kyprolis/deksametazon osiągnęli dwukrotnie lepszy czas przeżycia wolny od progresji w stosunku do pacjentów w grupie Velcade/deksametazon (18,7 wobec 9,4 miesiąca). Końcowa analiza tego badania oraz innych trwających badań z udziałem leku

Tabela 12. Badania konieczne do monitorowania odpowiedzi na leczenie

Badania krwi	<ul style="list-style-type: none"> • Rutynowa ocena liczby krwinek białych i czerwonych oraz płytek krwi • Panel biochemiczny • Wskaźniki czynności wątroby • Pomiary białka szpiczakowego (<i>elektroforeza białek surowicy krwi oraz ilościowa ocena immunoglobulin</i>) • Oznaczenie wolnych łańcuchów lekkich w surowicy (Freelite®) • Oznaczenie stosunku łańcuchów ciężkich do lekkich (Hevylite®) • Stężenie β2-mikroglobuliny w surowicy • Białko C-reaktywne (CRP) • Indeks podziałyowy we krwi obwodowej (LI) • Stężenie erytropoetyny w surowicy
Mocz	<ul style="list-style-type: none"> • Ogólne badanie moczu • Dobowa zbiórka moczu w celu oszacowania białka całkowitego i wykonania elektroforezy i immunoelektroforezy • Dobowa zbiórka moczu w celu oznaczenia klirensu kreatyniny w przypadku zwiększonego poziomu kreatyniny w surowicy
Ocena kości	<ul style="list-style-type: none"> • Rentgenowska ocena szkieletu • Obrazowanie RM/TK dla specjalnych problemów • Obrazowanie FDG/PET całego ciała gdy niejasny stan choroby • Pomiar gęstości kości (scyntygrafia DEXA) jako ocena wstępna i ocena korzyści ze stosowania bisfosfonianów
Szpik kostny	<ul style="list-style-type: none"> • Biopsja aspiracyjna i trepanobiopsja w celu rozpoznania i monitorowania okresowego • Badania specjalne dotyczące rokowania w odniesieniu do licznych potencjalnych nieprawidłowości kariotypowych i FISH (liczba chromosomów, translokacje, delecje – np., FISH 13q-, t[4:14], 1q21, itp.)
Inne badania (w sytuacjach specjalnych)	<ul style="list-style-type: none"> • Amyloidozą • Neuropatia • Powikłania nerkowe lub infekcyjne

Kyprolis będzie musiała określić, czy wyższa niż dopuszczona dawka leku Kyprolis w badaniu ENDEAVOR oraz liczba pacjentów, którzy wcześniej przyjmowali lek Velcade wpłynęły znacząco na wyniki. Wyniki badania skojarzenia Kyprolis/Pomalyst/deksametazon w szpiczaku nawrotowym/opornym nie zostały jeszcze opublikowane, ale wstępne dane wykazują 75% całkowity odsetek odpowiedzi z ponad 17 miesiącami czasu przeżycia wolnego od progresji u silnie leczonych wcześniej pacjentów.

Lek Pomalyst wykazał swoją wartość także w warunkach nawrotu w badaniach wielokrotnego skojarzenia (PD, PVD, PCyPred, BiaxinPD, PCyD, KPD). Zachęcające są nowe wiadomości z IFM opublikowane w czasopiśmie *Blood* w lutym 2015 r. wskazujące, że pacjenci z wczesnym nawrotem/opornym szpiczakiem z mutacjami wysokiego ryzyka: delecją 17p i/lub translokacją t(4;14) wykazują poprawę w odniesieniu do PFS i OS przy leczeniu skojarzeniem Pomalyst/niska dawka deksametazonu.

Inne opcje – bardzo ważne jest pamiętać, że dostępnych jest wiele protokołów leczenia w monoterapii lub skojarzeniu w odniesieniu do kontroli choroby nawrotowej i odpornej. W zależności od konkretnego problemu możliwe jest zastosowanie różnorodnych interwencji. Na przykład jeśli nawrót związany jest z rozwojem jeden lub dwóch zmian kostnych, radioterapia ośrodka(-ów) zajęcia kości może być wystarczającym sposobem opanowania nawrotu. W przypadku wystąpienia ogólnego nawrotu deksametazon w monoterapii może być bardzo przydatny do osiągnięcia ogólnej kontroli nad chorobą. Zastosowanie deksametazonu jest bardzo atrakcyjne, ponieważ można go podawać doustnie i nie powoduje on znaczących działań niepożądanych, takich jak utrata włosów lub obniżenie parametrów krwi obwodowej.

Kolejnym ważnym punktem jest fakt, że nawrót po leczeniu wysokodawkowaną chemioterapią wspomaganą przeszczepem komórek macierzystych może przebiegać analogicznie do nawrotu po standardowej terapii. Możliwe jest osiągnięcie drugiej a czasem i trzeciej remisji po nawrocie występującym po przeszczepie szpiku kostnego. To, czy druga chemioterapia wysokodawkowana z przeszczepem jest najlepszą strategią, w przeciwieństwie do niektórych innych podejść, nie jest obecnie jasne i decyzje należy podejmować biorąc pod uwagę sytuację danego pacjenta.

Biorąc pod uwagę nieustanny, szybki rozwój nowych strategii stosowanych w terapii szpiczaka – włącznie z inhibitorami proteosomu drugiej generacji, IMiD trzeciej generacji, przeciwciałami monoklonalnymi i terapiami celowanymi oraz badaniami nowych terapii wielolekowych – dla pacjentów z nawrotem szpiczaka opcją może być leczenie w ramach badań klinicznych.

W kontroli szpiczaka kluczowy jest pełny zakres leczenia objawowego. Przy pierwszym rozpoznaniu mogą być wymagane różnorodne procedury ratunkowe, między innymi dializa, plazmafereza, zabieg chirurgiczny i radioterapia. Mają one na celu osłabienie nacisku na nerw, rdzeń kręgowy lub inny ważny narząd. W początkowej opiece nad pacjentami ze szpiczakiem kluczowa jest kontrola bólu. Może to być trudne do czasu osiągnięcia początkowego opanowania choroby. Nie ma powodu, by pacjenci ze szpiczakiem cierpieli na poważny, trwały ból, skoro dysponujemy szerokim zakresem nowych leków i strategii leczniczych. Mogą występować pewne opory ze strony pacjenta i/lub lekarza w zakresie wprowadzania procedur pełnego opanowania bólu wynikające z obawy przed uzależnieniem. Głównym priorytetem zawsze powinno być opanowanie bólu. Szyna lub gorset mogą pomóc ustabilizować kręgosłup lub inne obszary rusztowania kostnego, ograniczając tym samym ruch i ból. Umiarkowany wysiłek fizyczny jest również ważny dla odzyskania siły kości i zdolności ruchu, a może także przyczynić się do ogólnego ograniczenia bólu.

Nowe sposoby leczenia

Większość nowych sposobów leczenia jest dostępnych w ramach badań klinicznych. Fazy badań klinicznych wymieniono w tabeli 13. Aktualnie wiele nowych cząsteczek poddawanych jest analizie w ramach badań klinicznych. Należą do nich doustne inhibitory proteasomu, przeciwciała monoklonalne,

inhibitory deacetylazy histonów (HDAC), stymulatory genu supresorowego nowotworu, chemioterapeutyki działające na drogi przekazu sygnału swoiste dla szpiczaka. Pacjentów zachęca się do kontaktu z lekarzami w sprawie dostępności nowych badań klinicznych. W przypadku pytań lub wątpliwości, infolinia IMF dla Stanów Zjednoczonych i Kanady dostępna jest pod adresem e-mail TheIMF@myeloma.org lub bezpłatnym numerem +1 800-452-CURE (2873), zaś dla innych części świata – pod numerem +1 818-487-7455. Publikacja *Myeloma Matrix* przygotowywana przez fundację IMF zawiera wszystkie leki przechodzące obecnie badania kliniczne w leczeniu szpiczaka; jest ona aktualizowana regularnie w wersji drukowanej oraz na stronie internetowej IMF: myeloma.org. Podsumowania nowych sposobów leczenia prezentowane są w raportach IMF z ASH, ASCO, EHA i IMWG. Podsumowania te są dostępne online na stronie myeloma.org lub telefonicznie po kontakcie z IMF.

Tabela 13. Fazy badań klinicznych

I	Wczesne badania w celu oceny tolerancji i toksyczności dla pacjenta.
II	Dalsze badania w celu oceny efektywności leczenia dla wybranej dawki i schematu.
III	Porównanie nowego leczenia z uprzednim sposobem (sposobami) leczenia w celu określenia, czy nowe leczenie jest lepsze.
IV	Przeprowadzane zazwyczaj po uzyskaniu zgody FDA w celu oszacowania opłacalności, wpływu na jakość życia i innych kwestii porównawczych.

Literatura

Zamiast formalnych przypisów literaturę zamieszczono tu w postaci materiałów źródłowych dla każdej większej części publikacji. W ramach sekcji artykuły zostały uporządkowane alfabetycznie na podstawie nazwisk autorów.

Ogólne

- Bataille R, Harousseau JL. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 1997; 336:1657-1664.
- Berenson James R. *Biology and Management of Multiple Myeloma*. Humana Press. 2004 ISBN 0-89603-706-1.
- Gahrton G, Durie BGM, Samson DM. *Multiple Myeloma and Related Disorders*. Oxford University Press 2004 ISBN: 0-89603-706-1.
- Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood* 2008; 111(6):2962-2972.
- Mehta J, Singhal S, eds. *Myeloma*, Dunitz M. Taylor and Francis Group, 2002: ISBN 1-901865-50-9.
- Palumbo A, Anderson L. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011; 364:1046-1060.

Historia

- Kyle RA. History of multiple myeloma. In: *Neoplastic Diseases of the Blood*, 3rd edition. (Wiernik PH, Canellos GP, Kyle RA, Schiffer CA, eds). New York: Churchill Livingstone, 1996.
- Kyle RA. History of multiple myeloma. In: *Neoplastic Diseases of the Blood*, 2nd edition. (Wiernik PH, Canellos GP, Kyle RA, Schiffer CA, eds). New York: Churchill Livingstone, 1991; 325-32.

Epidemiologia

- American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2010*. Atlanta: American Cancer Society; 2010.
- Birmann BM, Giovannucci E, Rosner B, Anderson KC, Colditz GA. Body mass index, physical activity, and risk of multiple myeloma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(7):1474-1478.
- Brenner H, Gondas A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood* 2008; 111:2521-2526.

- Brown LM, Gridley G, Check D, Landgren O. Risk of multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance among white and black male United States veterans with prior autoimmune, infectious, inflammatory, and allergic disorders. *Blood* 2008; 111(7):3388-3394.
- Herrington LJ, Weiss NS, Olshan AF. The epidemiology of myeloma. In: *Myeloma Biology and Management* (Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA eds.). Oxford, England, Oxford University Press: 1995: 127-168.
- Infante PF. Benzene exposure and multiple diagnosis: A detailed meta-analysis of Benzene cohort studies. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1076:90-109.
- Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52:23-47.
- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60(5):277-300
- Kirkeleit J, Riise T, Bratveit M, Moen BE. Increased risk of acute myelogenous leukemia and multiple myeloma in a historical cohort of upstream petroleum workers exposed to crude oil. *Cancer Causes Control* 2008; 19:13-23.
- Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008; 111:2516-2520.
- LeMasters GK, Genaidy AM, Succop P, et al. Cancer risk among firefighters: A review and meta-analysis of 32 studies. *J Occup Environ Med* 2006; 48(11):1189-1202.
- Lynch HT, Ferrara K, Barlogie B, et al. Familial Myeloma. *N Engl J Med* 2008; 259(2):152-157.
- Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr. (eds). *Cancer Epidemiology and Prevention*, 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1996:946-970.
- Schwartz GG. Multiple myeloma: clusters, clues, and dioxins. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1997; 6:49-56.

Choroba kości

- Bataille R, et al. Mechanism of bone destruction in multiple myeloma. The importance of an unbalanced process in determining the severity of lytic bone disease. *J Clin Oncol* 1989; 7:1909.
- Berenson J, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma reduces skeletal events. *J Clin Oncol* 1998; 16:593-602.
- Berenson J, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 334:488-493.
- Bredella MA, Steinbach L, Caputo G, et al. Value of FDG PET in the assessment of patients with multiple myeloma. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184:1199-1204.
- Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, et al. International myeloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23:1545-1559.
- Durie BGM, Salmon SE, Mundy GR. Relation to osteoclast activating factor production to extent of bone disease in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1981; 47:21-26.
- Durie BGM, Waxman AD, D'Agnolo A, Williams CM. Whole-body (18) F-FDG PET identifies high-risk myeloma. *J Nucl Med* 2002; 43:1457-1463.
- Jadvar H, Conti PS. Diagnostic utility of FDG PET in multiple myeloma. *Skeletal Radiol* 2002; 31:690-694.
- Kato T, Tsukamoto E, Nishioka T, et al. Early detection of bone marrow involvement in extramedullary plasmacytoma by whole-body F-18 FDG positron emission tomography. *Clin Nucl Med* 2000; 25:870-873.
- Major P, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomised, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001; 19, 558-67.
- Markowitz GS, Appel GB, Fine PL, Fenves AZ, Loon NR, Jagannath S et al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1164-1172.
- McCloskey EV, et al. A randomised trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1998; 100:317-25.
- Moulopoulos LA, Dimopoulos MA, Weber D, et al. Magnetic resonance imaging in the staging of solitary plasmacytoma of bone. *J Clin Oncol* 1993; 11:1311-1315.
- Mundy, GR, Yoneda T. Bisphosphonates as anticancer drugs. *N Engl J Med* 1998; 339:398-400.
- Orchard K, Barrington S, Buscombe J, et al. Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography imaging for the detection of occult disease in multiple myeloma. *Br J Hematol* 2002; 117:133-135.
- Roodman, GD. Bone building with bortezomib. *J Clin Invest* 2008; 118(2):462-464.
- Rosen LS, Gordon D, Antonio BS, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase II, double blind, comparative trial. *Cancer J* 2001; 7:377-387.
- Schirrmeyer H, Bommer M, Buck AK, et al. Initial results in the assessment of multiple myeloma using 18F-FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29:361-366.

- Terpos E, Sezer O, Croucher P, Dimopoulos M-A. Myeloma bone disease and proteasome inhibition therapies. *Blood* 2007; 110(4):1098-1104.
- Walker R, Barologie B, Haessler J, et al. Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: Diagnostic and clinical implications. *J Clin Oncol* 2007; 25(9); 1121-1128.

Niedokrwistość

- Becker, PS, Miller CP, Wood BL, et al. Expression of erythropoietin receptors by plasma cells from patients with multiple myeloma: Potential relevance to pharmacological use of erythropoietin. *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 8124).
- Maes K et al. In anemia of multiple myeloma, hepcidin is induced by increased bone morphogenetic protein 2. *Blood* Nov 4, 2010; 116(18):3635-3644.

Objawy kliniczne

- Pruzanski W, Ogryzlo MA. Abnormal proteinuria in malignant diseases. *Adv Clin Chem* 1970; 13:335-382.

Chromosomy

- Arzuomanian V, Hoering A, Sawyer J, et al. Suppression of abnormal karyotype predicts superior survival in multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22:850-855.
 - Avet-Loiseau H, Leleu X, Roussel M, et al. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p). *J Clin Oncol* 2010; 28(30):4630-4634.
 - Dewald GW, Therneau T, et al. Relationship of patient survival and chromosome anomalies detected in metaphase and/or interphase cells at diagnosis of myeloma. *Blood* 2005; 106(10):3553-8.
 - Dispenzieri A, Rajkumar SV, Gertz MA, et al. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy (mSMART): Consensus statement. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(3):323-341.
 - Durie BGM, et al. Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma. *Epidemiology and Biology of Multiple Myeloma*. New York: Springer-Verlag, 1991; 137-41.
 - Fonseca R, Avet-Loiseau H, et al. International myeloma working group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia* 2009; 23:2210-2222.
 - Jaksic W, Trudel S, Chang H, et al. Clinical outcomes in t(4,14) multiple myeloma: a chemotherapy sensitive disease characterized by rapid relapse and alkylating agent resistance. *J Clin Oncol* 2005; 23(28):7069-73.
 - Konigsberg R, Zojer N, Ackermann J, et al. Predictive role of interphase cytogenetics for survival of patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2000; 18:804-812.
 - Stewart AK: A risk-adapted approach to myeloma therapy. ASCO Educational Book. 2008:380-84 (ISSN:1548-8748).
- ## MGUS i szpiczak bezobjawowy
- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR. A long-term study of prognosis in mono-clonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002; 346:564-569.
 - Kyle RA, Greipp PR. Smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* 1980; 302:1347-49.
 - Weber DM, et al. Prognostic features of asymptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol* 1997; 97:810-4.

Klasyfikacja i czynniki prognostyczne

- Bataille R, Boccadoro M, Klein B, et al. C-reactive protein and β 2-microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood* 1992; 80:733-7.
- Durie BGM, Stock-Novack D, Salmon SE, et al. Prognostic value of pre-treatment serum β 2-microglobulin in myeloma: a Southwest Oncology Group study. *Blood* 1990; 75:823-30.
- Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 1975; 36:842-54.
- Facon T, et al. Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum β 2-microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy. *Blood* 2001; 97:1566-71.
- Gahrton G, Durie BGM, Samson DM, editors. *Multiple Myeloma and Related Disorders, The role of imaging in myeloma*. A Hodder Arnold Publication, Oxford University Press, 2004; pp 155-63.
- Greipp PR, Durie, BGM, et al. International Staging System for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3412-20.
- Greipp RR, San Miguel JF, Fonesca R, Avet-Loiseau H, Jacobson JL, Durie BGM. Development of an International Prognostic Index (IPI) for myeloma: report of the International Myeloma Working Group. *Haematol J* 2003; 4 (suppl.1): p 7.1, S43-S44.
- Greipp PR, et al. Value of β 2-microglobulin level and plasma cell labeling indices as prognostic factors in patients with newly diagnosed myeloma. *Blood* 1988; 72:219-23.
- Hungria VTM, Maiolino A, Martinez G, et al. Confirmation of the utility of the International Staging System and identification of a unique pattern of disease in Brazilian patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2008; 93:791-792.
- Jacobson J, Hussein M, Barlogie B, Durie BGM, Crowley J. A new staging system for multiple myeloma patients based on the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. *Br J Haematol* 2003; 122:441-450
- Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008; 111(5):2516-2520.
- Ludwig H, Durie BGM, Bolejack V, et al. Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10549 patients from the International Myeloma Working Group. *Blood* 2008; 111(8):4039-4047.
- Zojer N, et al. Deletion of 13q14 remains an independent prognostic variable in multiple myeloma despite its frequent detection by interphase fluorescence in situ hybridization. *Blood* 2001; 95:1925-30.

Kryteria odpowiedzi

- Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20:1467-1473.
- Rajkumar SV, Durie BGM. Eliminating the complete response penalty from myeloma response criteria. *Blood* 2008; 111(12):5759.

Chemioterapia i radioterapia

- Alexanian R, et al. Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood* 1992; 80:887-90.

- Alexanian R, Barlogie B, Tucker S. VAD-based regimens as primary treatment for myeloma. *Am J Hematol* 1990; 33:86-9.
- Alexanian R, et al. Treatment for multiple myeloma: combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA* 1969; 208:1680-5.
- Durie BGM, Jacobson J, Barlogie B, et al. Magnitude of Response with Myeloma Frontline Therapy Does Not Predict Outcome: Importance of Time to Progression in Southwest Oncology Group Chemotherapy Trials. *J Clin Oncol* 2004; 22:1857-1863.
- Durie BGM, Kyle RA, Belch A, et al. Myeloma management guidelines, a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *The Hematology Journal* 2003; 4:379-398.
- Kumar A, Loughran MA, Durie BGM, et al. Management of multiple myeloma: a systematic review and critical appraisal of published studies. *Lancet Oncology* 2003; 4:293-304.
- MacLennan ICM, et al, for the MRC Working Party on Leukaemia in Adults. Combined chemotherapy with ABCM versus melphalan for treatment of myelomatosis. *Lancet* 1992; 339:200-5.
- Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol* 1998; 16:3832-42.

Choroba oporna

- Alexanian R, Dimopoulos M. The treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 1994; 330:484-9.
- Buzaid AC, Durie BGM. Management of refractory myeloma – a review. *J Clin Oncol* 1988; 6:889-905.
- Richardson P, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase II multicenter study of the protease inhibitor bortezomib (VELCADE® formerly PS-341) in multiple myeloma patients (pts) with relapsed/refractory disease. *N Engl J Med* 2003; 348:2609-2617.

Cytokiny i transdukcja sygnałów

- Bladé J, Estve J. Viewpoint on the impact of interferon in the treatment of multiple myeloma: benefit for a small proportion of patients? *Med Oncology* 2000; 77-84.
- Hideshima T, Bergsagel PL, Kuehl WM et al. Advances in biology of multiple myeloma: clinical applications. *Blood* 2004; 104:607-618.
- Ludwig H, Fritz E, Kotzmann H, et al. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N Engl J Med* 1990; 322:1693-9.
- Mandelli F, et al. Maintenance treatment with alpha 2b recombinant interferon significantly improves response and survival duration in multiple myeloma patients responding to conventional induction chemotherapy. Results of an Italian randomized study. *N Engl J Med* 1990; 322:1430.
- Musto P, et al. Clinical results of recombinant erythropoietin in transfusion-dependent patients with refractory multiple myeloma: role of cytokines and monitoring of erythropoiesis. *Eur J Haematol* 1997; 58:314-19.

Przeszczep autologiczny

- Abdelkefi A, Ladeb S, Torjman L, et al. Single autologous stem-cell transplantation followed by maintenance therapy with thalidomide is superior to double autologous transplantation in multiple myeloma: Results of a multicenter randomized clinical trial. *Blood* 2008; 111(4):1805-1810.
- Attal M, Harousseau JL, Stoppa A-M, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 335:91-97.
- Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349:2495-2502.
- Badros A, Barlogie B, Morris C, et al. High response rate in refractory and poor-risk multiple myeloma after allotransplantation using a nonmyeloablative conditioning regimen and donor lymphocyte infusions. *Blood* 2001; 97:2574-2579.
- Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, et al. Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 1999; 93:55-65.
- Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol* 2006; 24:929-936.
- Bensinger WI. The Role of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Treatment of Multiple Myeloma. *J NCCN* 2004; 2:371-378.
- Bruno B, Rotta M, Patriarca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med* 2007; 356:1110-1120.
- Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005; 106:35-9.
- Cunningham D, et al. A randomized trial of maintenance interferon following high-dose chemotherapy in multiple myeloma: long-term follow-up results. *Br J Haematol* 1998; 102:495-502.
- Desikan KR, Barlogie B, Sawyer J, et al. Results of high-dose therapy for 100 patients with multiple myeloma: durable complete remissions and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities. *Blood* 2000; 95:4008-4010.
- Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: a case-control study. *Blood* 2004; 103:3960-3963.
- Fernand JP, Ravaud P, Chevert S, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: upfront or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood* 1998; 92:3131-3136.
- Fernand JP, Katsahian S, Divine M, et al. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55-65 years: long term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. *J Clin Oncol* 2005; 23:9277-9233.

- Garban F, Attal M, Michallet M, et al. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood* 2006; 107:3474-2480.
- Gore ME, Viner C, Meldrum M. Intensive treatment of multiple myeloma and criteria for complete remission. *Lancet* 1989; 14:879-882.
- Martinelli G, Terragna C, Zamagni E, et al. Molecular remission after allogeneic or autologous transplantation of hematopoietic stem cells for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2273-81.
- McElwain TJ, Powles RL. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet* 1983; 2:822-824.
- Mehta J, Powles RL. Autologous blood and marrow transplantation. In: Leukaemia and Associated Diseases. (Whittaker JA, Holmes JA, eds). Oxford: Blackwell Science, 1998; 455-81.
- Roussel M et al. Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myelome. *J Clin Oncol* July 14, 2014.

Przeszczep syngeniczny i allogeniczny

- Bensinger WI, Buckner CD, Anasetti C, et al. Allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma: an analysis of risk factors on outcome. *Blood* 1996; 88:2787-2793.
- Bensinger WI, Demirer, T, Buckner CD, et al. Syngeneic marrow transplantation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18:527-31.
- Durie BGM, Gale RP, Horowitz MM. Allogeneic and twin transplants for multiple myeloma: an IBMTR analysis. Multiple myeloma. From biology to therapy. Current concepts. *INSERM*, Mulhouse, 24-26 October, 1994 (abstract).
- Gahrton G, et al. Progress in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25 (suppl. 1): S54.
- Gahrton G, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1996; 92:251-254.
- Maloney DG, Sahebi F, Stockerl-Goldstein KE, et al. Combining an allogeneic graft-vs.-myeloma effect with high-dose autologous stem cell rescue in the treatment of multiple myeloma [abstract]. *Blood* 2001; 98 (11. pt 1): 435a Abstract 2063.
- Samson D. The current position of allogeneic and autologous BMT in multiple myeloma. *Leukemia and Lymphoma* 1992; 7:33.

Leczenie podtrzymujące

- Attal M, Cristini C, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after transplantation for myeloma. *J Clin Oncol* 2010; 28:15s (suppl; abstr 8018).
- McCarthy PL, Owzar K, Anderson KC, et al. Phase III intergroup study of lenalidomide versus placebo maintenance therapy following single autologous stem cell transplant (ASCT) for multiple myeloma (MM): CALGB 100104. *J Clin Oncol* 2010; 28:15s (suppl; abstr 8017).

Leczenie objawowe

- Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *J Bone Miner Res* 2009; 24:1095-1102.
- Bertolotti P, Bilotti E, Colson K, et al. Management of side effects of novel therapies for multiple myeloma: Consensus statements developed by the International Myeloma Foundation's Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; S12(3):9-12.
- Cardwell CR, Abnet CC, Cantwell MM, et al. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *JAMA* 2010; 304:657-663.
- Chanan-Khan A, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study. *J Clin Oncol* 2008; 26:4784-4790.
- Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, et al. Randomized trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. *Lancet* 1994; 343:1059-1063.
- Faiman B, Bilotti E, Mangan PA, Rogers K, IMF NLB. Steroid-associated side effects in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; S12(3):53-62.
- Green J, Czanner G, Reeves G, et al. Oral bisphosphonates and risk of cancer of the oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort. *BMJ* 2010; 341:c4444 doi:10.1136/bmj.c4444.
- Hussein MA, Vrionis FD, Allison R, et al. The role of vertebral augmentation in multiple myeloma: International Myeloma Working Group Consensus Statement. *Leukemia* 2008; 22:1479-1484.
- Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, et al. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis and chemotherapy. *Arch Int Med* 1990; 150:863-69.
- Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995; 32:45-59.
- Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007; 25:2464-2472.
- Ludwig H, Fritz E, Kotsmann H, et al. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N Engl J Med* 1990; 233:1693-1699.
- Mateos MV. Management of treatment-related adverse events in patients with multiple myeloma. *Cancer Treat Rev* 2010; 36:Suppl2:S24-32.
- Miceli T, Colson K, Gavino M, Lilleby K, IMF NLB. Myelosuppression associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; S12(3):13-19.
- Morgan G, Davies F, Gregory W, et al. Evaluating the effects of zoledronic acid (ZOL) on overall survival (OS) in patients (Pts) with multiple myeloma (MM): Results of the Medical Research Council (MRC) Myeloma IX study. *J Clin Oncol* 2010; 28:15s, (suppl; abstr 8021).

- Oken M, Pomeroy C, Weisdorf D, et al. Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma. *Am J Med* 1996; 100:624-28.
- Osterborg A, Boogaerts MA, Cimino R, et al. Recombinant human erythropoietin in trans-fusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma—a randomized multicenter study. *Blood* 1996; 87:2675-2682.
- Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide and lenalidomide associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008; 22:414-423.
- Rajkumar SV, Durie BGM. Eliminating the complete response penalty from myeloma response criteria. *Blood* 2008; 111(12):5759.
- Rome S, Doss D, Miller K, Westphal J, IMF NLB. Thromboembolic events associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; S12(3):21-27.
- Smith LC, Bertolotti P, Curran K, Jenkins B, IMF NLB. Gastrointestinal side effects associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; S12(3):37-45.
- Tariman JD, Love G, McCullagh E, Sandifer S, IMF NLB. Peripheral neuropathy associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; S12(3):29-35.
- Vickrey E, Allen S, Mehta J, Singhal S. Acyclovir to prevent reactivation of varicella zoster virus (herpes zoster) in multiple myeloma patients receiving bortezomib therapy. *Cancer* 2009; 115:229-232.

Nowe terapie

- Arzuomanian V, Hoering A, Sawyer J, et al. Suppression of abnormal karyotype predicts superior survival in multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22:850-855.
- Barlogie B, Anaissie E, Bolejack V, et al. High CR and near-CR rates with bortezomib incorporated into up-front therapy of multiple myeloma with tandem transplants. *J Clin Oncol* 2006; 24: abstract #7519.
- Barlogie B, Desikan KR, Eddelman P, et al. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood* 2001; 32:45-59.
- Barlogie B, Shaughnessy Jr. JD, Crowley J. Duration of survival in patients with myeloma treated with thalidomide. *New Engl J Med* 2008; 359(2):210-212.
- Berenson JR, Boccia R, Sigel D, et al. Efficacy and safety of melphalan, arsenic trioxide and ascorbic acid combination therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a prospective, multicenter, phase II, single-arm study. *Br J Haem* 2006; 135:174-183.
- Bruno B, Rotta M, Giaccone L, et al. New drugs for treatment of multiple myeloma *Lancet Oncology* 2004; 5(July) 1-16.
- Dimopoulos MA, Kastritis E, Rajkumar SV. Treatment of plasma cell dyscrasias with lenalidomide. *Leukemia* 2008; 22:1343-1353

- Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): A randomized trial. *The Lancet* 2007; 370:1209-1218.
- Harousseau J-L, Marit G, Caillet D, et al. VELCADE/dexamethasone vs VAD as induction treatment prior to ASCT in newly diagnosed multiple myeloma: A preliminary analysis of the IFM 2005-01 randomized multicenter phase 3 trial. *Blood* 2006; 108:abstract #56.
- Hussein MA, Mason J, Ravandi F, Rifkin R. A phase II clinical study of arsenic trioxide (ATO) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma; a preliminary report. *Blood* 2001; 98: 378a.
- Jagannath S, Durie BGM, et al. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; 129:776-83.
- Niesvizky R, Jayabalan DS, Christos PJ, et al. BiRD (Biaxin [clarithromycin]/Revlimid[lenalidomide]/dexamethasone) combination therapy results in high complete – and overall – response rates in treatment-naïve symptomatic multiple myeloma. *Blood* 2008; 111(3):1101-1109.
- Niesvizsky R, Jayabalan DS, Furst JR, et al. Clarithromycin, lenalidomide and dexamethasone combination therapy as primary treatment of multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2006; 24: abstract #7545.
- Oakervee HE, Popat R., et al. PAD combination therapy (PS341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; 129:755-62.
- Orłowski RZ, Peterson BL, Sanford B, et al. Bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin as induction therapy for adult patients with symptomatic multiple myeloma: Cancer and Leukemia Group B study 10301. *Blood* 2006; 108: abstract #797.
- Orłowski RZ, Zhuang SH, Parekh T, et al. The combination of pegylated liposomal doxorubicin and bortezomib significantly improves time to progression of patients with relapsed/refractory multiple myeloma compared with bortezomib alone: results from a planned interim analysis of a randomized phase III study. *Blood* 2006; 108: abstract #404.
- Palumbo A, Ambrosini MT, Benevolo G, et al. Bortezomib, melphalan, prednisone, and thalidomide for relapsed multiple myeloma. *Blood* 2007; 109(7):2767-2772.
- Palumbo A, Facon T, Sonneveld P, et al. Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later. *Blood* 2007; 111(8):3968-3977.
- Palumbo A, Ambrosini MT, Benevolo G, et al. Combination of bortezomib, melphalan, prednisone and thalidomide (VMPT) for relapsed multiple myeloma: results of a phase I/II clinical trial. *Blood* 2006; 108: abstract #407.
- Palumbo A, Flaco P, Falcone A, et al. Oral Revlimid® plus melphalan and prednisone (R-MP) for newly diagnosed multiple myeloma: results of a multicenter phase I/II study. *Blood* 2006; 108: abstract #800.
- Palumbo A, Bertola A, et al. A prospective randomized trial of oral melphalan, prednisone, thalidomide (MPT) vs. oral melphalan, prednisone (MP): an interim analysis. [abstract] *Blood* 2005; 104(11):63a. Abstract 207.
- Pineda-Roman M, Zangari M, van Rhee F, et al. VTD combination therapy with bortezomib-thalidomide-dexamethasone is highly effective in advanced and refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22:1419-1427.
- Rajkumar SV, Hussein M, Catalano J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone versus dexamethasone alone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma (MM 003). *Blood* 2006; 108: abstract #795.
- Rajkumar SV, Rosinal L, Hussein M, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2008; 26(13):2171-2177.
- Rajkumar SV, Hayman SR. Controversies surrounding the initial treatment of multiple myeloma. ASCO Educational Book 2008; 369-374.
- Rajkumar SV and Kyle R. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic Proc* 2005; 80(10):1371-1382.
- Rajkumar SV, Jacobus S, Callender N, et al. A randomized phase III trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood* 2006; 108: abstract #799.
- Rajkumar SV. Multiple myeloma: the death of VAD as initial therapy. *Blood* 2005; 106:2.
- Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Combination therapy with CC-5013 (lenalidomide; Revlimid) plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma (MM) [abstract]. *Blood* 2004; 104:98a. Abstract 331.
- Richardson PG, Jagannath S, Avigen DE, et al. Lenalidomide plus bortezomib (Rev-VEL) in relapsed and/or refractory multiple myeloma (MM): final results of a multicenter phase 1 trial. *Blood* 2006; 108: abstract #405.
- Richardson P, Schlossman RL, Hideshima F, et al. A Phase I study of oral CC5013, an immunomodulatory thalidomide (Thal) derivative, in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2001; 98:775a.
- Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol* 2006; 24:3113-3120.
- Richardson PG, Chanan-Khan A, Schlossman R, et al. Single-agent bortezomib in previously untreated, symptomatic multiple myeloma (MM): results of a phase 2 multicenter study. *J Clin Oncol* 2006; 24: abstract #7504.
- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *New Engl J Med* 2005; 352:2487-2498.
- Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. Phase II study of the proteasome inhibitor PS341 in multiple myeloma patients with relapsed/refractory disease. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 11a.
- San-Miguel J, Harousseau J-L, Joshua D, Anderson KC. Individualizing treatments of patients with myeloma in the era of novel agents. *J Clin Oncol* 2008; 26(16):2761-2766.
- Thomas D, Cortes J, O'Brian SM, et al. R115777, a farnesyl transferase inhibitor (FTI), has significant anti-leukemia activity in patients with chronic myeloid leukaemia (CML). *Blood* 2001; 98:727a.

10 STEPS TO BETTER CARE®

UNIKALNE NARZĘDZIE Z INFORMACJAMI O DIAGNOSTYCE I LECZENIU

Jednym z najtrudniejszych aspektów rozpoznania szpiczaka mnogiego (MM) jest zdobywanie i próba zrozumienia informacji na temat tej nieznannej, złożonej choroby. Od rozpoznania do długoterminowego przeżycia, 10 Steps to Better Care® (10 kroków do lepszej opieki) pokieruje Państwa podróżą przez MM:

- 1. Dowiedz się, z czym masz do czynienia. Uzyskaj poprawną diagnozę.**
- 2. Badania, których naprawdę potrzebujesz.**
- 3. Opcje początkowego leczenia.**
- 4. Leczenie objawowe – jak i gdzie.**
- 5. Przeszczep: czy jest mi potrzebny?**
- 6. Ocena odpowiedzi: czy leczenie działa?**
- 7. Utrwalanie i/lub leczenie podtrzymujące.**
- 8. Kontrolowanie szpiczaka: monitorowanie bez pograżania się.**
- 9. Nawrót: Czy potrzebuję zmiany leczenia?**
- 10. Nowe badania: jak je znaleźć.**

Odwiedź stronę internetową **10steps.myeloma.org**, aby lepiej zrozumieć chorobę i diagnozę i przejdź przez wszystkie kroki, aby poznać najlepsze z dostępnych obecnie testów, sposobów leczenia szpiczaka, leczenia objawowego i badań klinicznych.

Organizacja International Myeloma Foundation (IMF, Międzynarodowa Fundacja na rzecz Szpiczaka) usilnie prosi, by gruntownie omówić wszystkie kwestie medyczne ze swoim lekarzem. Celem IMF jest zapewnienie Państwu narzędzi umożliwiających zrozumienie i lepsze radzenie sobie ze szpiczakiem. W przypadku pytań lub wątpliwości odwiedź stronę internetową IMF myeloma.org lub zadzwoń na infolinię IMF pod numer +1-818-487-7455, obsługiwaną przez przeszkolonych specjalistów do spraw udzielania informacji. IMF gotowa jest Państwu pomóc.