Iwona **Hus**

9. BEZOBJAWOWY SZPICZAK PLAZMOCYTOWY

Definicja i epidemiologia

Bezobjawowy szpiczak plazmocytowy (*asymptomatic multiple myeloma* – AMM), określany inaczej jako tlący (*smouldering multiple myeloma* – SMM), został opisany po raz pierwszy jako odrębna jednostka przez Kyle'a i Greippa w roku 1980 na podstawie obserwacji 6 pacjentów spełniających kryteria szpiczaka plazmocytowego (*multiple myeloma* – MM), u których przez ponad 5 lat nie wykazano progresji choroby [1]. W roku 2003 IMWG (*International Myeloma Working Group*) przedstawiła kryteria diagnostyczne AMM [2], uzupełnione w roku 2009 przez ekspertów z Kliniki Mayo [3], a zaktualizowane w roku 2014 [4]. Oba niżej wymienione kryteria muszą być spełnione:

1. Stężenie białka monoklonalnego (IgG lub IgA) ≥ 30 g/l lub białka monoklonalnego w moczu > 500 mg/24 h i/lub odsetek klonalnych plazmocytów w szpiku 10-60%.
2. Brak uszkodzenia narządów lub tkanek związanego ze szpiczakiem (*calcium, renal insuffciency, anemia, bone lesions* – CRAB) lub amyloidozą.

W ostatnich latach coraz więcej kontrowersji budziły kryteria rozpoznania zmian narządowych, które są wysoce zależne od czułości i swoistości stosowanych metod badawczych. W szczególności dotyczyło to choroby kostnej – definicja zmian kostnych stała się bowiem płynna w związku z wprowadzeniem nowych metod obrazowania, takich jak: tomografia komputerowa (*computer tomography* – TK), rezonans magnetyczny (*magnetic rezonanse imaging* – MRI) czy pozytonowa tomografia emisyjna (*positron emission tomography* – PET) w połączeniu z tomografią komputerową (PET/TK). Według wcześniejszych zaleceń IMWG z 2010 roku, podstawą rozpoznania choroby kostnej w MM było stwierdzenie ognisk osteolitycznych w konwencjonalnym radiogramie, ciężkiej osteopenii lub złamań patologicznych [5]. Wiadomo jednak, że zmiany lityczne stają się widoczne w radiogramie dopiero przy ubytku ponad 30-50% kości beleczkowej. Ponadto na podstawie radiogramu nie można od-

różnić osteopenii związanej z menopauzą czy stosowaniem kortykosteroidów od nacieków szpiczaka. Nowe techniki obrazowania pozwalają wykryć zmiany kostne znacznie wcześniej, a badanie MRI umożliwia odróżnienie prawidłowego szpiku od nacieków MM. Wykazano również istotne znaczenie rokownicze zmian w badaniu MRI – u chorych na AMM stwierdzono:

- Istotnie dłuższy czas do progresji w objawową postać MM w przypadku braku zmian w MRI w porównaniu z nieprawidłowym wynikiem badania (5 lat *vs.* 1,5 roku).
- Zależność między czasem do progresji a typem naciekania kości w badaniu MRI – ogniskowy (6 miesięcy), mieszany (sól/pieprz – 22 miesiące), rozlany (16 miesięcy).
- Chorzy na AMM stanowią około 10-15% wszystkich chorych na szpiczaka. Mediana wieku przy rozpoznaniu jest podobna jak w innych dyskrazjach plazmocytowych i wynosi 65-70 lat.

Zgodnie z nowymi zaleceniami IMWG z 2014 roku, stwierdzenie więcej niż 1 ogniska osteolitycznego w MRI jest jednym z kryteriów rozpoznania objawowego MM [4].

Zasady diagnostyki i postępowania klinicznego

Badania niezbędne do ustalenia rozpoznania AMM:

- Elektroforeza białek surowicy i moczu z immunofiksacją, morfologia krwi, stężenie wapnia i kreatyniny.
- Ocena szpiku.
- PET/TK, niskodawkowa TK całego ciała lub MRI całego ciała lub kręgosłupa.

Zgodnie z obecnymi zaleceniami rozszerzone zostało jedno z kryteriów CRAB dotyczące choroby kostnej – stwierdzenie 1 lub więcej ognisk osteolitycznych (≥ 5 mm) w badaniu TK lub PET/TK pozwala na rozpoznanie choroby kostnej w przebiegu MM. W przypadkach wątpliwych należy powtórzyć badania obrazowe po upływie 3-6 miesięcy.

Według zaleceń IMWG z 2010 roku [5] szpiczak bezobjawowy nie stanowi wskazania do rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego, a standardem leczenia jest jedynie ścisła obserwacja pacjenta i regularne wizyty kontrolne (z powtórzeniem wymienionych wyżej badań laboratoryjnych krwi i moczu):

Pierwsza wizyta powinna się odbyć po 2-3 miesiącach od rozpoznania, aby wykluczyć objawową postać MM. W następnym roku: wizyty co 4-6 miesięcy. A w kolejnych latach (jeśli stan chorego jest stabilny): wizyty co 6-12 miesięcy.

Ocena radiologiczna kości zalecana jest w przypadku objawów progresji w rutynowych badaniach kontrolnych.

U chorych z AMM rutynowe stosowanie bisfosfonianów nadal nie jest zalecane, z wyjątkiem osób, u których stwierdzono osteoporozę na podstawie badania den-

sytometrii metodą absorpcjometrii promieniowania rentgenowskiego o podwójnej energii (*dual energy X-ray absorptiometry* – DEXA). Bisfosfoniany powinny być wówczas stosowane w dawkach i schematach takich jak w leczeniu osteoporozy [6].

Ważne jest, aby w przypadku wystąpienia u chorego na AMM objawów uszkodzenia narządów lub tkanek uznawanych za kryteria rozpoznania objawowej postaci MM – ROTI (*related organ or tissue imparement*, uszkodzenie narządów lub tkanek związane ze szpiczakiem)/CRAB – wykluczyć ich przyczyny niezwiązane z MM, lecz z chorobami towarzyszącymi, tak aby nie rozpoczynać leczenia zbyt wcześnie. W przypadku niedokrwistości należy wziąć pod uwagę niedokrwistości niedoborowe (żelazo, witamina B_{12}, kwas foliowy), niedokrwistość chorób przewlekłych (np. związaną z chorobami autoimmunologicznymi) czy niedokrwistość w przebiegu zespołu mielodysplastycznego. Niewydolność nerek może być związana z nadciśnieniem tętniczym lub cukrzycą. U chorych z hiperkalcemią bez towarzyszących zmian kostnych wskazana jest diagnostyka w kierunku nadczynności przytarczyc. Bardzo dokładnie należy ocenić uogólnioną osteoporozę, zwłaszcza u kobiet – jej szybki rozwój oraz większy stopień nasilenia w stosunku do wieku sugerują związek z MM.

Czynniki ryzyka progresji AMM w objawowego szpiczaka

Ryzyko progresji AMM w objawowego szpiczaka jest większe niż w przypadku MGUS i wynosi:

- 10% rocznie w ciągu pierwszych 5 lat,
- 3% rocznie w ciągu kolejnych 5 lat,
- 1% w następnych latach.

Ogółem ryzyko progresji w postać objawową MM wynosi 73% po 15 latach, a mediana czasu do progresji wynosi 4,8 roku.

Przebieg kliniczny AMM może być bardzo różny, możliwe są trzy sytuacje kliniczne:

- przebieg kliniczny powolny, zbliżony do MGUS,
- powolna progresja bez zmian narządowych,
- szybka progresja z początkowo niewykrywalnymi zmianami narządowymi.

Określenie czynników ryzyka progresji ma bardzo istotne znaczenie, ponieważ tylko chorzy z grupy wysokiego ryzyka byliby kandydatami do postępowania terapeutycznego lub prewencyjnego, które obecnie może być stosowane jedynie w ramach badań klinicznych.

Istnieją dwa główne modele stratyfikacji ryzyka progresji AMM w objawowego szpiczaka (tab. 9.1):

1. Amerykański, opracowany przez badaczy z Kliniki Mayo, oparty na ocenie stężenia białka monoklonalnego, odsetka plazmocytów w szpiku oraz proporcji sFLC (*serum free light chains*; zakres normy: 0,125-8,0) [7].

Tabela 9.1. Modele stratyfikacji chorych na AMM do grup ryzyka progresji według Kliniki Mayo oraz według grupy PETHEMA [12]

Czynniki ryzyka	Liczba czynników ryzyka	Ryzyko progresji po 5 latach (%)	TTP (lata)
Według Kliniki Mayo			
Białko M ≥ 3 g/dl	3	76	1,9
Odsetek klonalnych plazmocytów w szpiku ≥ 10%	2	51	5,1
Wskaźnik sFLC ≤ 0,125 lub ≥ 8	1	25	10
Według PETHEMA			
aPC/BMPC > 95%	2	72	
Immunopareza	1	46	
	1	4	

Skróty: białko M – białko monoklonalne; TTP (*time to progression*) – czas do progresji; aPC (*aberrant plasma cells,* nieprawidłowe plazmocyty) – brak ekspresji CD19 i/lub CD45; niska ekspresja CD38; wysoka ekspresja CD56; BMPC (*bone marrow plasma cells*) – plazmocyty w szpiku.

2. Hiszpański, grupy PETHEMA (*Programa Español de Tratamientos en Hematología*), oparty na ocenie populacji monoklonalnych plazmocytów metodą wielokolorowej cytometrii przepływowej [8].

Interesujące wyniki przyniosła opublikowana przez naukowców z NCI (*National Cancer Institute*) w roku 2013 próba prospektywnej kategoryzacji chorych do grup ryzyka (niskiego, pośredniego i wysokiego), która wykazała, że zgodność między przedstawionymi modelami wynosi jedynie 28,6%. Jeśli weźmiemy pod uwagę te dane, kwestia optymalnej metody prognozowania powolnego i agresywnego przebiegu AMM pozostaje nadal nierozstrzygnięta. Wskazuje to na istotną potrzebę dalszych badań i opracowania nowego modelu uzupełnionego o kolejne biomarkery w celu wyodrębnienia chorych z grupy wysokiego ryzyka, którzy mogliby odnieść korzyść z wczesnej interwencji terapeutycznej. Wyniki badań Rajkumara i wsp. [9] wykazały, że szczególną grupą (*ultra-high risk*) wymagającą postępowania podobnego jak w objawowym szpiczaku są chorzy na AMM, u których odsetek plazmocytów w szpiku przekracza 60%. Czas do progresji wynosi u nich bowiem jedynie 7,7 miesiąca, a prawdopodobieństwo progresji w ciągu 2 lat aż 95%. Pacjenci ci stanowią około 2-3% chorych na AMM. Krótki czas do progresji (15 miesięcy) stwierdzono również u chorych, u których proporcja stężenia FLC związanych ze szpiczakiem do prawidłowych FLC jest ≥ 100.

Biorąc pod uwagę powyższe względy, autorzy uaktualnionych zaleceń IMWG z 2014 roku uznali, że u chorych, u których odsetek plazmocytów w szpiku wynosi ≥ 60% lub wskaźnik sFLC ≥ 100, należy rozpoznać objawową postać szpiczaka. W przypadku stwierdzenia jednego ogniska osteolitycznego i odsetka plazmocytów

≥ 10% brak jest jednoznacznych wskazań do rozpoczęcia leczenia systemowego, jeśli nie ma innych kryteriów objawowego MM. W takiej sytuacji zalecana jest radioterapia i dalsza obserwacja [4].

Do czynników związanych z dużym ryzykiem progresji AMM w objawową postać szpiczaka należą:

- duży odsetek krążących plazmocytów,
- duży wskaźnik proliferacji plazmocytów w szpiku,
- istotna supresja prawidłowych immunoglobulin (immunopareza),
- szybki wzrost stężenia białka monoklonalnego lub łańcuchów lekkich w czasie,
- translokacja t(4;14) i/lub delecja 17p,
- nadekspresja genów *SNORD* (*SNORD25*, *SNORD27*, *SNORD30*, *SNORD31*),
- ekspresja błonowego białka CD81 (tetraspanina, która bierze udział w regulacji ekspresji CD19 oraz procesach przekazywania sygnału, wzrostu i migracji limfocytów B) na nowotworowych plazmocytach.

Wczesne postępowanie terapeutyczne i prewencyjne u chorych na AMM

Podobnie jak w przypadku innych przewlekłych limfoproliferacji również u chorych na AMM przedmiotem prowadzonych od wielu lat badań było uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy wczesna interwencja terapeutyczna może wpłynąć na rokowanie, a przede wszystkim na wydłużenie całkowitego czasu przeżycia chorych. Schematy leczenia stosowane u chorych na AMM zmieniały się wraz z wprowadzaniem nowych leków do terapii szpiczaka. W pierwszych badaniach, w których u chorych na AMM stosowano melfalan z prednizonem, nie wykazano istotnych różnic ani dotyczących czasu do progresji choroby (*time to progression* – TTP), ani całkowitego czasu przeżycia (*overall survival* – OS). Korzystnych wyników w odniesieniu do OS nie przyniosły również badania, w których oceniano wpływ talidomidu na przebieg kliniczny AMM. Interpretując wyniki tych badań, należy jednak pamiętać, że w badaniu Rajkumara i wsp. [8] oprócz chorych na AMM uczestniczyli również pacjenci spełniający obecne kryteria objawowego szpiczaka, a w badaniu Barlogiego i wsp. [8] leczenie przerwano u około połowy chorych z powodu działań niepożądanych talidomidu, głównie neuropatii (tab. 9.2). W roku 2013 opublikowano wyniki badania Witziga i wsp. [10], w którym talidomid stosowano w połączeniu z kwasem zoledronowym, porównując wyniki do monoterapii kwasem zoledronowym. Czas do progresji choroby był dłuższy u chorych, którzy otrzymywali leczenie skojarzone, nie obserwowano różnic dotyczących całkowitego czasu przeżycia (tab. 9.2). W badaniu nie wykazano przeciwnowotworowego działania kwasu zoledronowego, ale nie zaplanowano w nim porównania z grupą z placebo. W randomizowanych badaniach klinicznych, w których stosowano bisfosfoniany (kwas pamidronowy i zoledrono-

Tabela 9.2. Opublikowane badania kliniczne dotyczące zastosowania leczenia/postępowania prewencyjnego u chorych na bezobjawową postać szpiczaka

Typ badania	Metoda	Liczba chorych	Wyniki/uwagi	Autor
Randomizowane kontrolowane	MP: wczesne *vs.* opóźnione	50 (AMM i IMM) 25/25	Brak różnic: RR, TTP, OS	Hjorth 1993 [14]
Pilotażowe, jednoramienne	Talidomid	16 (AMM i IMM)	PR u 38% chorych	Rajkumar 2001 [15]
II fazy jednoramienne	Talidomid + kwas pamidronowy	76 (AMM)	TTP – 7 lat, krótszy u chorych z PR	Barlogie 2008 [10]
III fazy, randomizowane dwuramienne	Talidomid + kwas zoledronowy *vs.* kwas zoledronowy	68 (AMM)	Brak różnic: TTP, OS	Witzig 2013 [11]
III fazy, otwarte, randomizowane, kontrolowane	Lenalidomid + deksametazon *vs.* obserwacja	119 (AMM wysokiego ryzyka)	Istotnie dłuższy TTP oraz OS w grupie leczonej	Mateos 2013 [12]
II fazy jednoramienne	Anakinra (antagonista receptora IL-1)	47 (AMM i IMM) (25 – anakinra + deksametazon	TTP – 37,5 mies., u 8 chorych stabilizacja 4 lata	Lust 2009 [6]
Otwarte, randomizowane	Kwas zoledronowy (1 rok) *vs.* placebo	163 81/82	Mniejsza liczba zmian kostnych przy progresji Brak wpływu na przebieg kliniczny	Musto 2008 [13]
Prospektywne randomizowane III fazy	Kwas pamidronowy (1 rok) *vs.* placebo	177 89/88		D'Arena 2011 [17]
Randomizowane podwójnie ślepe	Kurkumina *vs.* placebo	36 (MGUS i AMM) 19/17	rFLC uDPYD	Golombick 2012 [18]

Skróty: IMM (*indolent multiple myeloma*) – indolentny szpiczak plazmocytowy – określenie obecnie niestosowane; MP – melfalan, prednizon; uDPYD (*urinary deoxypyridinoline*) – dezoksypirydynolina w moczu (marker resorpcji kostnej); AMM (*asymptomatic multiple myeloma*) – bezobjawowy szpiczak plazmocytowy; TTP (*time to progression*) – czas do progresji; OS (*overall survival*) – całkowity czas przeżycia; RR (*response rate*) – odsetek odpowiedzi; MGUS (*monoclonal gammapathy of indetermined significance*) – gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu); PR (*partial remission*) – odpowiedź częściowa; FLC (*free light chain*) – wolne łańcuchy lekkie; IL (*interleukin*) – interleukina.