

Artur JURCZYSZYN<sup>1</sup>  
Magdalena OLSZEWSKA-SZOPA<sup>2</sup>  
Aleksander B. SKOTNICKI<sup>1</sup>

## Znaczące zmiany w postępowaniu diagnostyczno-terapeutycznym w tlącej postaci szpiczaka plazmocytoowego

Significant changes in diagnostic and therapeutic procedures in smoldering multiple myeloma

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Hematologii Collegium Medicum UJ w Krakowie  
Kierownik:  
Prof. dr hab. med. *Aleksander B. Skotnicki*

<sup>2</sup>Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku SPSK1 we Wrocławiu  
Kierownik:  
Prof. dr hab. med. *Kazimierz Kuliczkowski*

### Dodatkowe słowa kluczowe:

tłący się szpiczak mnogi  
czynniki ryzyka  
progresja  
leczenie

### Additional key words:

smoldering multiple myeloma  
risk factors  
progression  
treatment

Tląca postać szpiczaka plazmocytoowego (*smoldering multiple myeloma SMM*) jest chorobą prekursorową pełnoobjawowego szpiczaka plazmocytoowego (*multiple myeloma, MM*), o rocznym ryzyku progresji do MM wynoszącym 10%. Zidentyfikowano kilka czynników prognostycznych, które połączono w modele pozwalające na rozróżnienie grup pacjentów o różnych wynikach przebiegu choroby. Czynniki te obejmują stężenie białka monoklonalnego (M), stopień nacieku plazmocytoów (*plasma cells, PC*) w szpiku kostnym (*bone marrow, BM*), stosunek ilościowy wolnych lekkich łańcuchów w surowicy, immunoparę, procentowy udział nieprawidłowych plazmocytoów szpiku w badaniu cytometrii przepływowej oraz występowanie zmian ogniskowych w badaniu techniką rezonansu magnetycznego. Aktualny standard opieki obejmuje rozpoczęcie leczenia w momencie progresji do objawowego MM. Podejście diagnostyczne obecnie jest nakierowane na identyfikację pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem progresji ( $\geq 80\%$  w ciągu pierwszych 2 lat), których uznaje się za wymagających leczenia ze szpiczakiem „wczesnym”. W przeprowadzonym w ostatnim czasie badaniu z pacjentami z SMM z grupy wysokiego ryzyka porównującym schemat wczesnego leczenia choroby lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (Rd) w porównaniu z obserwacją stwierdzono istnienie korzyści w odniesieniu do czasu do wystąpienia progresji i ogólnej przeżywalności pacjentów leczonych schematem Rd. W związku z powyższym, w 2014 roku Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Leczenia Szpiczaka (*International Myeloma Working Group, IMWG*) dokonała rewizji kryteriów diagnostycznych i zaproponowała leczenie pacjentów z SMM o bardzo dużym ryzyku progresji tak jak pacjentów z objawowym MM. Obiecującymi markerami dla przyszłych badań mogą być wysoka liczba plazmocytoów krążących we krwi obwodowej, szybkość proliferacji plazmocytoów, nieprawidłowy fenotyp plazmocytoów z immunoparą

Smoldering multiple myeloma (SMM) is a precursor disease of multiple myeloma (MM) with an average annual risk of progression to MM of 10%. Several prognostic factors have been identified and combined in models to discriminate patient groups with different outcomes. These factors include size of the M-protein, plasma cell (PC) infiltration in the bone marrow (BM), serum free light-chain ratio, immunoparesis and percentage of aberrant BMPCs on flow cytometry or the presence of focal lesions on magnetic resonance imaging. The current standard of care has been to initiate treatment with progression to symptomatic MM. Current approaches aim at identifying patients with an ultra-high risk of progression ( $\geq 80\%$  within the first 2 years) who are considered as ‘early myeloma’ patients requiring therapy. A recent trial on high-risk SMM patients, comparing early treatment with lenalidomide plus dexamethasone (Rd) versus observation, reported a benefit with respect to time to progression and survival for Rd-treated patients. Therefore, in 2014, the International Myeloma Working Group (IMWG) revised the diagnostic criteria and proposed to treat patients with ultra-high risk SMM as symptomatic MM. Promising markers for further studies may be high levels of circulating and high proliferative rate of PCs, abnormal PC phenotype with  $>95\%$  plus immunoparesis, evolving SMM, specific cytogenetic subtypes, genomic and additional biomarkers; all being acknowledged by the IMWG be added to the diagnostic criteria in the future, if any proves to be associated with a risk of progression of SMM to MM of at least 80% within 2 years.

Adres do korespondencji:  
Dr n. med. Artur Jurczyszyn  
Katedra i Klinika Hematologii CM UJ  
w Krakowie  
ul. Kopernika 17, 31-501 Kraków  
Tel.: 12 424 76 00, Fax: 12 424 74 26  
E-mail: mmjurczy@cyf-kr.edu.pl

**>95%, ewoluujący SMM, określone podtypy cytogenetyczne, biomarkery genetyczne oraz dodatkowe; wszystkie te markery zostały uznane przez IMWG za możliwe do włączenia w przyszłości do kryteriów diagnostycznym pod warunkiem wykazania związku z ryzykiem progresji SMM do MM wynoszącym co najmniej 80% w ciągu 2 lat.**

### Wprowadzenie

Szpiczak plazmocytowy (multiple myeloma, MM) jest nowotworem hematologicznym charakteryzującym się nagromadzeniem monoklonalnych plazmocytoz (*plasma cells*, PC) w szpiku kostnym (bone marrow, BM). Rozrostowi PC towarzyszy wydzielanie monoklonalnej immunoglobuliny służącej jako ilościowy marker nowotworowy i dającej się wykryć w krwi i(lub) moczu [1,2].

W 1980 r. Kyle i Greipp po raz pierwszy opisali tłącą się, tj. bezobjawową postać szpiczaka mnogiego (*smoldering multiple myeloma*, SMM) jako jednostkę chorobową spełniającą kryteria diagnostyczne MM, jednak charakteryzującą się innymi wynikami klinicznymi [3]. Autorzy doniesienia oparli swoje obserwacje na badaniu grupy sześciorga pacjentów z plazmocytozowym naciekiem szpiku kostnego wynoszącym  $\geq 10\%$  i wzrostem stężenia białka M w surowicy do wartości  $\geq 3\text{g/d}$ , których choroba nie wykazywała jednak oznak progresji w okresie obserwacji.

W 2003 roku Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Leczenia Szpiczaka (*International Myeloma Working Group*, IMWG) dokonała zmian w kryteriach diagnostycznych objawowego MM, bezobjawowego lub tłącego się MM oraz monoklonalnej gammopatii o nieokreślonym znaczeniu (MGUS) [4]. Kryteria te oparte są o parametry biologiczne i koncentrują się na obecności objawów klinicznych. W MM kryteria te obejmują obecność monoklonalnego białka we krwi lub moczu, naciekanie plazmocytoz w szpiku kostnym  $\geq 10\%$  (lub zmianę typu plazmocytoz solitarae) oraz obecność powikłań takich, jak hiperkalcemia, zmiany kostne w badaniach radiologicznych, niedokrwistość i niewydolność nerek (często określanych łącznie akronimem CRAB). Z kolei MGUS określa się jako jednostkę chorobową charakteryzującą się poziomem paraprotein wynoszącym  $< 3\text{g/dl}$ , naciekiem plazmocytoz w szpiku na poziomie  $< 10\%$  oraz brakiem powikłań klinicznych [5]. SMM odpowiada sytuacji klinicznej, gdzie poziom paraprotein wynosi  $\geq 3\text{g/dl}$  lub naciek plazmocytoz w szpiku wynosi  $\geq 10\%$ , jednak każdorazowo stwierdza się brak powikłań klinicznych. W 2014 roku IMWG dokonała zmian w kryteriach diagnostycznych SMM i MM [6]. Zmiany te zostały przedstawione i omówione w niniejszym artykule. Jak dotąd, ogólnie przyjętym podejściem jest proponowanie wcześniejszego leczenia pacjentom z objawami definiującymi szpiczaka.

### Progresja do objawowej postaci choroby

U większości pacjentów z SMM dojdzie do progresji choroby do MM; będą oni wówczas wymagali leczenia [7]. Mediana czasu do progresji choroby jest różna w różnych grupach pacjentów i waha się od 3 do 5 lat [8]. W retrospektywnym badaniu przeprowa-

dzonym przez Kyle'a i wsp., obejmującym 276 pacjentów SMM obserwowanych w klinice Mayo w okresie 26 lat częstość przypadków SMM wyniosła 8% z całkowitej populacji 3549 pacjentów z MM [7]. Głównym celem badania było ustalenie odsetka progresji do chorób objawowych (takich jak MM czy amyloidoza AL). W przeciwieństwie do pacjentów MGUS, u większości chorych z SMM dochodziło do rozwoju choroby objawowej, jednak ryzyko progresji zmieniało się w czasie i było wyższe w początkowych latach po rozpoznaniu, a następnie malało po upływie 5 lat. Mediana czasu do progresji wyniosła 4,8 lat, a ryzyko progresji oszacowano na 10% rocznie w okresie pierwszych 5 lat, 3% w okresie następnych 5 lat i 1% w latach kolejnych. Skumulowany odsetek progresji wyniósł 51% po upływie 5 lat, 66% po upływie 10 lat i 73% po upływie 15 lat. W ostatnim czasie grupa z Uniwersytetu w Heidelbergu dokonała prospektywnego badania 248 przypadków SMM (spośród 2085 przypadków MM ogółem) [8]. U 83 (33,5%) pacjentów stwierdzono progresję do aktywnego MM, zaś u 5 (2%) pacjentów stwierdzono progresję do amyloidozy AL. Mediana czasu do progresji wyniosła 5,6 lat, ze skumulowanym odsetkiem progresji wynoszącym 46% w okresie 5 lat, co było zgodne z wcześniejszymi wynikami uzyskanymi w klinice Mayo [8].

Głównym wyzwaniem stojącym przed różnego rodzaju badaniami prognostycznymi była identyfikacja pacjentów o wysokim ryzyku progresji, którzy mogliby odnieść korzyść z wcześniejszego włączenia leczenia. W grupie wysokiego ryzyka wyodrębniono niewielką podgrupę pacjentów o bardzo wysokim ryzyku progresji do MM w ciągu 2 lat (prawdopodobieństwo progresji  $\geq 80\%$  w ciągu 2-3 lat). Uzasadnione może być pod-

jęcie specjalnego leczenia w tej podgrupie pacjentów, zwłaszcza w ramach badań klinicznych, w celu zapobieżenia wystąpieniu poważnych powikłań w momencie progresji do MM.

### Czynniki prognostyczne

Od momentu pierwszego zdefiniowania SMM proponowano identyfikację kolejnych/licznych czynników ryzyka progresji choroby (Tab. I). Aby posiadać znaczenie kliniczne, zmienne określające te czynniki prognostyczne powinny być dostępne we wszystkich ośrodkach na świecie, korzystnie nadawać się do rutynowego badania oraz charakteryzować się powtarzalnością i zewnętrzną walidacją w różnych grupach pacjentów. Niektóre z opisywanych technik wymagają znacznego doświadczenia w wykonywaniu badań i interpretacji wyników (np. badania obrazowe, cytometria przepływowa i badania cytogenetyczne); aby mogły one być stosowane jako wiarygodne czynniki ryzyka, ich użycie powinno być zarezerwowane do ośrodków wyższego stopnia referencyjności dla MM.

### Obciążenie nowotworowe

Wysokie obciążenie nowotworowe określane jako procentowa zawartość plazmocytoz w szpiku lub ilość białka monoklonalnego w surowicy jest istotnym czynnikiem ryzyka w większości opisywanych serii przypadków. Badacze z kliniki Mayo wykazali, że połączenie ww. dwóch czynników pozwala na wyróżnienie trzech grup ryzyka [7]. Grupę najwyższego ryzyka definiowała obecność plazmocytozowego nacieku szpiku kostnego w stopniu  $\geq 10\%$  oraz stężenie białka monoklonalnego wynoszące  $\geq 3\text{g/dl}$ ; pozostałe dwie grupy charakteryzowały się obecnością tylko jednego z ww. kryteriów.

Tabela I

#### Czynniki ryzyka progresji SMM do aktywnego MM.

Risk factors of progression from SMM to active MM.

Wysokie ryzyko	
$\geq 10\%$ monoklonalnych plazmocytoz oraz poziom białka M $> 30\text{ g/l}$ oraz stosunek ilościowy wolnych łańcuchów $< 0,126$ lub $> 8$	[14]
$> 95\%$ nieprawidłowych plazmocytoz szpikowych oraz immunopareza	[24]
Wzrost poziomu paraproteiny w obserwacji kontrolnej	[25]
Rozmyty naciek szpiku kostnego w badaniu MRI	[10]
Obecność plazmocytoz we krwi krążącej	[29]
Profil cytogenetyczny wysokiego ryzyka (del 17p, t(4;14), +1q21)	[8,27]
Hiperdiploidalność lub trisomie	[8,27]
Bardzo wysokie ryzyko	
Plazmocytoza szpiku kostnego $> 60\%$	[9]
Stosunek ilościowy wolnych lekkich łańcuchów w surowicy $> 100$	[15]
$> 1$ zmiana ogniskowa w aksjalnym badaniu MRI	[18]

Skumulowane prawdopodobieństwo progresji (po 15 latach) wyniosło w grupach 1, 2 i 3 odpowiednio 87%, 70% i 39%.

Badacze z tego ośrodka w ostatnim czasie zidentyfikowali grupę pacjentów o bardzo wysokim ryzyku progresji, charakteryzującą się stwierdzeniem w biopsji szpiku naciekiem plazmacytów na poziomie  $\geq 60\%$ : należy zauważyć, że 95% pacjentów z infiltracją szpiku kostnego na poziomie  $\geq 60\%$  w oparciu o konwencjonalne badanie morfologiczne ulegało progresji przed upływem 2 lat po rozpoznaniu SMM z medianą czasu do progresji wynoszącą 7 miesięcy [9]. Obserwacja, że pacjenci z naciekiem szpiku wynoszącym  $>60\%$  charakteryzują się wysokim ryzykiem szybkiej progresji została potwierdzona w dwóch innych badaniach [10,11]. Tak wysoki poziom nacieku nowotworowego jest bardzo rzadki ( $\sim 3\%$  przypadków SMM) niemniej jednak, jak sugerują obie publikacje, w momencie jego zaobserwowania pacjentów należy traktować jako kandydatów do leczenia nie czekając na wystąpienie objawów szpiczaka [9,10,12]. Kryteria te zostały uwzględnione w najnowszych zaleceniach IMWG [6].

#### **Stosunek ilościowy wolnych lekkich łańcuchów w surowicy (sFLC $\kappa/\lambda$ )**

Ryzyko progresji MGUS jest znacznie wyższe u pacjentów z nieprawidłowym stosunkiem ilościowym wolnych łańcuchów lekkich w surowicy (*serum free light chains*, sFLC) w momencie prezentacji [13]. Dispenzieri i wsp. potwierdzili tę obserwację u pacjentów z SMM [14]. W kohorcie 273 pacjentów autorzy zaobserwowali odsetki progresji wynoszące 5% rocznie w przypadku osób o prawidłowym lub zbliżonym do prawidłowego stosunku sFLC  $\kappa/\lambda$  (0,26-1,65) i 8,1% rocznie u pacjentów z poważnymi nieprawidłowościami wartości sFLC ( $<0,031$  lub  $>32$ ). W analizie z wieloma zmiennymi najistotniejszymi wartościami progowymi dla nieprawidłowego stosunku  $\kappa/\lambda$  były wartości  $<0,125$  i  $>8$ . U pacjentów z takimi wartościami względne ryzyko progresji do MM wynosiło 2,3 [14].

W drugim badaniu prognostycznego znaczenia stosunku ilościowego sFLC wykazano, że odsetek przypadków progresji wzrastał liniowo wraz ze stosunkiem sFLC [15]. W 15% przypadków z kohorty 586 pacjentów z SMM stwierdzono stosunek uczestniczących do nieuczestniczących sFLC ( $\kappa/\lambda$ ) na poziomie  $\geq 100$ . Odsetek przypadków progresji choroby wśród pacjentów ze stosunkiem ilościowym sFLC wynoszącym  $\geq 100$  oszacowano na 43% po upływie 1 roku, 72% po upływie 2 lat i 87% po upływie 3 lat [16]. U 27% pacjentów zdarzeniem określającym progresję była niewydolność nerek. Znaczenie nieprawidłowego stosunku ilościowego uczestniczących/nieuczestniczących łańcuchów sFLC zostało potwierdzone w greckim badaniu przeprowadzonym na podstawie innych parametrów biologicznych i radiologicznych [10]. W wyniku analizy z udziałem wielu zmiennych czynnikami prognostycznymi pozostały jedynie stosunek sFLC  $\geq 100$  i poziom plazmacytów w szpiku wynoszący  $\geq 60\%$  [10].

#### **Badania obrazowe**

Choć wykrycie zmian kostnych w standardowym radiologicznym badaniu kośćca jest równoznaczne ze stwierdzeniem objawowego szpiczaka, większą czułością w wykrywaniu wczesnych zmian charakteryzują się inne techniki diagnostyczne [16]. Molopoulos i wsp. opisali występowanie nieprawidłowości szpiku kostnego w obrazach MRI kręgosłupa piersiowo-lędźwiowego u 38 pacjentów z SMM, donosząc równocześnie o wystąpieniu nieprawidłowości obrazu MRI u 50% pacjentów. Nieprawidłowości te wiązały się ze zwiększonym ryzykiem progresji [17]. W ostatnim czasie ta sama grupa badawcza opisała wartość prognostyczną badań MRI kręgosłupa. W ich badaniach współczynnik ryzyka progresji u pacjentów z nieprawidłowym obrazem MRI w porównaniu z pacjentami o prawidłowym obrazie MRI wyniósł 5,8. Pięciu na ośmiu pacjentów z nieprawidłowym obrazem MRI uległo progresji do objawowego MM w okresie 18 miesięcy. W innej serii obejmującej 149 pacjentów z SMM Hillengass i wsp. wykazali, że obecność co najmniej 2 zmian ogniskowych w badaniu MRI całego ciała była czynnikiem prognostycznym progresji do MM [18]. U pacjentów z brakiem zmian lub jedną zmianą ogniskową w obrębie kości nie wyznaczono mediany czasu do progresji, natomiast u pacjentów z co najmniej 2 zmianami mediana ta wyniosła 13 miesięcy [18]. W innym badaniu, przeprowadzonym przez Grecką Grupę Badawczą na 69 pacjentach wykazano, że obecność  $\geq 1$  zmiany ogniskowej w obrazie MRI kręgosłupa było związane z krótkim czasem progresji do choroby objawowej (mediana 9 miesięcy w porównaniu z  $>5$  latami) [19]. Grupa z Uniwersytetu w Heidelbergu przeprowadziła retrospektywną analizę wyników uzyskanych u 63 pacjentów z SMM, u których wykonano co najmniej 2 badania MRI w okresie obserwacji kontrolnej [20]. Progresję radiologiczną definiowano jako wystąpienie nowych zmian ogniskowych lub nowego rozmytego nacieku w uprzednio niezajętych obszarach. Chorobę progresywną stwierdzono u 31 pacjentów (49%); wiązała się z ryzykiem progresji do objawowego MM 16,5 raza większym niż w przypadku pacjentów ze stabilną chorobą w obrazie MRI [21]. Należy zauważyć, że obecność zmiany ogniskowej w badaniu MRI odzwierciedla naciek nowotworowy i jest niewystarczająca do stwierdzenia procesu osteolizy. Choć wyniki badań MRI uzyskane w różnych grupach badawczych były zgodne i zostały uwzględnione w kryteriach IMWG dotyczących zdarzeń wymagających leczenia, w kolejnych badaniach wymagana jest standaryzacja interpretacji i raportowania badań MRI.

Ponadto zbadano rolę obrazowania techniką PET/CT w SMM; dodatkowe dane zostały zaprezentowane podczas ostatniego spotkania Amerykańskiego Towarzystwa Hematologów (ASH); grupa z Bolonii doniosła, że technika PET/CT pozwoliła na wykrycie zmian ogniskowych lub rozmytych nacieków u 9 spośród 73 pacjentów z SMM. Z badania wyłączono pacjentów z niewielkimi zmianami osteolitycznymi. Sześcioro spośród 9 pacjentów z dodatnim wynikiem badania PET/CT uległo progresji do obja-

wowego szpiczaka w okresie obserwacji. Prawdopodobieństwo progresji w okresie 2 i 3 lat wyniosło u pacjentów z dodatnim wynikiem badania PET/CT odpowiednio 48% i 65%, w porównaniu z odsetkami 32% i 42% u pacjentów z ujemnym wynikiem PET/CT [21]. Badacze z kliniki Mayo opublikowali wyniki retrospektywnych badań 132 pacjentów z SMM poddawanych badaniom PET/CT: 19/33 pacjentów (56%) z dodatnim wynikiem badania PET-CT uległo progresji do aktywnego szpiczaka w ciągu 2 lat, w przeciwieństwie do jedynie 28% pacjentów z ujemnym wynikiem badania PET/CT [22].

#### **Ekspresja cząsteczek powierzchniowych w badaniach cytometrii przepływowej**

Technika immunofenotypowania w oparciu o badanie cytometrii przepływowej służy do diagnozowania nowotworów hematologicznych i może zostać wykorzystana do wykrywania monoklonalnych plazmacytów u pacjentów z MM. Ocqueteau i wsp. wykazali, że odsetek fenotypowo nieprawidłowych plazmacytów ( $>95\%$ ) był jednym z najistotniejszych kryteriów rozpoznania różnicowego pomiędzy MGUS a szpiczakiem [23]. Perez-Persona i wsp. wykazali, że odsetek ten może mieć wpływ na ryzyko progresji MGUS lub SMM [24]. Badacze opisali serię 407 przypadków MGUS i 93 przypadków SMM, stwierdzając istotny wpływ przewagi nieprawidłowych plazmacytów na ryzyko progresji. Pacjenci z nieprawidłowymi plazmacytami na poziomie  $\geq 95\%$  charakteryzowali się medianą czasu progresji do choroby objawowej wynoszącą 34 miesiące w porównaniu z wartością nieosiągniętą w przypadkach pacjentów z  $\geq 5\%$  prawidłowych plazmacytów [24]. Powyższa definicja SMM wysokiego ryzyka stosowana była do identyfikacji pacjentów o wysokim ryzyku progresji do objawowego MM w prospektywnym badaniu PETHEMA z wykorzystaniem schematu leczenia obejmującego lenalidomid i deksametazon (Rd). Niestety, technika cytometrii przepływowej nie jest szeroko i w jednakowy sposób stosowana w różnych ośrodkach; prowadzone są jednak próby standaryzowania tych badań w różnych ośrodkach zajmujących się leczeniem MM na świecie.

#### **Progresja poziomu paraprotein w surowicy**

Ewolucja parametrów chorobowych (na przykład poziomu paraprotein w surowicy lub moczu) po początkowym rozpoznaniu może stanowić istotny element w szacowaniu ryzyka progresywnego SMM. Rosiñol i wsp. poddali obserwacji 53 pacjentów z SMM i wyodrębnili dwie subpopulacje: 22 pacjentów z postępującym lub „ewoluującym” SMM (definiowanym jako progresywny wzrost poziomu paraprotein o  $\geq 10\%$  podczas dwóch kolejnych wizyt kontrolnych) oraz 26 pacjentów, których wzrost białka M w surowicy pozostawał na stałym poziomie [25]. Zgodnie z oczekiwaniami, mediana czasu do progresji u pacjentów z ewoluującym SMM była krótsza (1,3 roku w porównaniu z 3,9 roku). Również Landgren i wsp. retrospektywnie oceniali 71 pacjentów, u których doszło do rozwoju MM, wykrywając

obecność gammopatii monoklonalnej w latach poprzedzających rozpoznanie objawowego MM, wykazując postępujący wzrost poziomów sFLC oraz rozmiar pików monoklonalnych [26]. Definicje wzrostu stężenia paraprotein charakteryzujących dla progresji choroby mogą jednak różnić się między poszczególnymi badaniami; należy brać pod uwagę fakt częstego obserwowania niskich wahań wielkości pików monoklonalnych (od  $\pm 5$  do 10%), mogących również zależeć od technik wykorzystywanych do oceny poziomu białka (np. użycia żelu agarozowego lub elektroforezy kapilarnej). Tak więc w ocenie pacjentów z ewoluującym SMM należy brać pod uwagę raczej stały trend obserwowany w czasie niż wyniki pojedynczych lub kilkunastu pomiarów. Rosnącą wartość białka M można brać pod uwagę przy rozważaniach dotyczących rozpoczęcia leczenia, a także w charakterze dodatkowego argumentu za leczeniem u pacjentów z innymi istotnymi czynnikami ryzyka. Wartościową opcją pozostaje jednak również uważne wyczekiwanie z dokładną obserwacją kontrolną; opcję tę można omówić z pacjentem cierpiącym na SMM, zwłaszcza z chorobą wolno ewoluującą, ponieważ u pacjentów tych rzadko dochodzi do nagłej progresji z wystąpieniem powikłań. Konieczne jest wykonanie dalszych analiz w celu lepszej, bardziej szczegółowej identyfikacji poszczególnych podgrup, być może w oparciu o inne ważne biomarkery pozwalające na oddzielenie pacjentów z powolną ewolucją SMM od pacjentów z rosnącym białkiem M uzasadniającym wczesne włączenie leczenia w celu uniknięcia objawów MM.

#### Nieprawidłowości cytogenetyczne

Obecność pewnych nieprawidłowości cytogenetycznych ma istotne znaczenie prognostyczne w przypadku objawowego MM. Zmiany cytogenetyczne mogą występować wcześniej i być rozpoznawane u pacjentów z MGUS lub SMM. Grupa badawcza z kliniki Mayo określała znaczenie prognostyczne badań cytogenetycznych w kohorcie 351 SMM pacjentów z SMM, stwierdzając medianę czasu do progresji wynoszącą 28 miesięcy u pacjentów z t(4;14), 34 miesiące u pacjentów z trisomiami oraz 55 miesięcy u pacjentów z innymi nieprawidłowościami. Czas do progresji u pacjentów z delecją 17p wyniósł 24 miesiące [27]. Nieprawidłowości cytogenetyczne określają również ogólną przeżywalność (*overall survival*, OS) pacjentów; i tak, OS po rozpoznaniu SMM wyniosła 105 miesięcy w przypadku t(4;14) i 147 miesięcy w przypadku t(11;14) [27]. Grupa z uniwersytetu w Heidelbergu potwierdziła prognostyczne znaczenie obecności nieprawidłowości cytogenetycznych, dołączając nabycia chromosomu 1q21 jako czynnik ryzyka u pacjentów z SMM [8]. Badacze wykazali, że odsetek progresji w okresie 3 lat wyniósł 45% dla pacjentów z nieprawidłowościami wysokiego ryzyka t(4;14), del17p i +1q21 w porównaniu z 24% w grupie standardowego ryzyka. W analizie wielu zmiennych stwierdzono, że parametry cytogenetyczne wysokiego ryzyka, hiperdiploidność, odsetek nieprawidłowych plazmacytów przekraczający >95% (w oparciu o badania iFISH) oraz wysoka masa guza (w

oparciu o stężenie plazmacytów szpikowych i paraprotein) były niezależnymi wskaźnikami progresji choroby u pacjentów z SMM. Ci sami autorzy zaproponowali model prognostyczny oparty o pomiary poziomu paraprotein oraz niekorzystnych anomalii cytogenetycznych, identyfikując cztery grupy pacjentów o różnych zakresach czasów przeżycia wolnych od progresji (*progression free survival*, PFS) [8]. W odniesieniu do prognostycznej wartości hiperdiploidności u pacjentów z SMM badacze z kliniki Mayo oceniali ogólną przeżywalność (OS) pacjentów. Zaobserwowano, że pacjenci z trisomiami charakteryzowali się szybszą progresją do objawowego szpiczaka, jednak ich całkowity czas przeżycia był mniej więcej tak samo długi jak w przypadku pacjentów normalnego ryzyka i znacznie dłuższy niż w przypadku pacjentów z delecją 17p [12].

#### Krążące plazmocyty (PC) w krwi obwodowej

Obecność komórek nowotworowych można wykryć we krwi obwodowej w oparciu o konwencjonalne badania morfologiczne u niewielkiego odsetka pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM (<15%); odsetek ten rośnie jednak do 50-70% w przypadku użycia bardziej czułych technik (np. oznaczeń immunohistochemicznych lub cytometrii przepływową) [28]. Plazmocyty rozprzeczane są w krążeniu do odległych lokalizacji w szpiku kostnym. Grupa badaczy z kliniki Mayo oceniała występowanie i znaczenie prognostyczne obecności krążących plazmacytów we krwi obwodowej u pacjentów z SMM w oparciu o badanie immunofluorescencyjne wykonywane na unieruchomionych jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej [29]. W badaniu uczestniczyło 91 poddanych ocenie pacjentów; u 14 z nich (15%) stwierdzono wysoki odsetek plazmacytów w surowicy. Mediana czasu do progresji (*time to progression*, TTP) była u tych pacjentów znacznie krótsza niż u pacjentów z niską liczbą plazmacytów (71% vs. 24% dla okresu 2 lat), z medianą czasu progresji wynoszącą 12 miesięcy [29]. Choć zaproponowana technika identyfikacji krążących plazmacytów we krwi obwodowej nie jest szeroko stosowana (i może zostać zastąpiona cytometrią przepływową), wyniki ostatniej analizy wskazują, że w zależności od ilości ocenianych komórek około 75% pacjentów z nowo rozpoznany lub nawrotowy MM charakteryzuje się obecnością plazmacytów we krwi obwodowej [30]. Brak szeroko dostępnych technik i laboratoriów, a także wyraźnych punktów odcięcia w analizach zmniejsza użyteczność opisywanego czynnika ryzyka w codziennych badaniach, jednak w kolejnych analizach potwierdzono wartość pomiarów krążących plazmacytów we krwi obwodowej w kryteriach diagnostycznych SMM i ryzyka progresji choroby.

#### Modele prognostyczne

W oparciu o obserwacje Kyle'a i Dispenziera zespół z kliniki Mayo zaproponował model klasyfikacyjny oparty o następujące czynniki ryzyka: Plazmocyty w szpiku  $\geq 10\%$ , białko monoklonalne  $\geq 3g/dl$  oraz nieprawidłowy stosunek ilościowy sFLC  $< 0,125$  lub  $> 8$ . W analizach z zastosowaniem wielu

zmiennych każdy z ww. czynników był niezależnie skorelowany ze wzrostem ryzyka progresji. Skumulowane prawdopodobieństwo progresji w okresie 5 lat wynosiło 25%, 51% i 76% w zależności od tego, czy pacjenci charakteryzowali się jednym, dwoma czy trzema czynnikami ryzyka, z medianą czasu do progresji wynoszącą odpowiednio 10 lat, 5,1 roku i 1,9 roku [14].

Drugi model klasyfikacyjny został zaproponowany przez hiszpańską grupę PETHEMA badającą anomalie w wynikach cytometrii przepływową oraz obecność immunoparezy (definiowanej jako spadek poziomu jednej lub dwóch innych nieuczestniczących w procesie chorobowym immunoglobulin o  $>25\%$ ). W zależności od tego, czy pacjenci charakteryzowali się obecnością 0, 1 czy 2 czynników ryzyka, odsetki progresji w okresie 5 lat wyniosły odpowiednio 4%, 46% i 72%. W pierwszym przypadku nie osiągnięto mediany czasu do progresji, w kolejnych dwóch przypadkach wyniosła ona odpowiednio 73 i 23 miesiące [24]. Wyniki obu badań wskazują, że prawdopodobieństwo progresji u pacjentów w grupie niskiego ryzyka było niemal równorzędne z ryzykiem u pacjentów z MGUS (1% rocznie).

Grupa badawcza Landgrena dokonała prospektywnej oceny ww. dwóch modeli ryzyka w serii 77 przypadków SMM, uzyskując zgodną klasyfikację w 28,6% przypadków, co wskazuje na konieczność poprawy kryteriów diagnostycznych i klasyfikacji prognostycznej [31]. Kryteria zaproponowane przez oba modele obejmują w sumie 5 parametrów (plazmocytozę szpiku, poziom białka monoklonalnego, stosunek ilościowy sFLC, wyniki cytometrii przepływową i immunoparezę), choć identyfikacja SMM wysokiego ryzyka niekoniecznie wymaga obecności wszystkich tych równie istotnych czynników u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. Z różnych modeli ryzyka należy korzystać raczej komplementarnie niż w sposób wyłączny; ponadto, do stosowanych parametrów należy w celu dalszej poprawy oceny ryzyka dołączyć inne biomarkery (np. profil ekspresji genów, czułe metody obrazowania, badania cytogenetyczne itp.).

#### Rozpoznanie i obserwacja kontrolna

W oparciu o przedstawione obserwacje kliniczne zaproponowano następujące zalecenia: w przypadku podejrzenia SMM należy wdrożyć standardowe analizy laboratoryjne mające na celu stwierdzenie uszkodzenia narządów docelowych. Badania te obejmują morfologię z rozmazem, badanie czynności nerek z oznaczeniem mocznika, kreatyniny, albuminy i białka całkowitego, oznaczenie wapnia w surowicy, elektroforezy białek surowicy (z immunofiksacją, o ile nie wykonywano wcześniej) oraz proterinurii w dobowej zbiórce moczu w celu poszukiwania białka Bence-Jonesa. Ponadto IMWG zaleca wykonanie analiz sFLC, cytologii i biopsji szpiku oraz konwencjonalnego prześwietlenia całego kośćca [32]. W celu zbadania związanych ze szpiczakiem zmian kostnych u pacjentów wysokiego ryzyka zaleca się bardziej czułe badania radiologiczne, na przykład badanie MRI całego ciała lub kręgosłupa i miednicy w celu określenia rodzaju naciekania szpiku kostnego. W zależności od doświadczenia

lokalnych badaczy i dostępności badań MRI można rozważyć stosowanie TK całego ciała, jednak dane nt. zastosowania tej techniki obrazowania w SMM są niepełne. W badaniach klinicznych chętnie stosuje się i poddaje dalszym badaniom użyteczności w przypadkach SMM technikę PET/CT. Wszystkie badania laboratoryjne należy powtórzyć po upływie 2-3 miesięcy, następnie co 4-6 miesięcy przez rok, a następnie co 6-12 miesięcy, o ile choroba jest stabilna. Badanie kośćca można powtórzyć w przypadku progresji biologicznej lub podejrzenia progresji klinicznej.

Wśród specjalistów w dziedzinie leczenia szpiczaka wzrasta konsensus w kwestii konieczności rozważenia wczesnego leczenia interwencyjnego u pacjentów z SMM o wysokim prawdopodobieństwie progresji do choroby objawowej [33]. Bardzo wysokie ryzyko definiuje się obecnie jako naciek plazmacytów w szpiku kostnym na poziomie  $\geq 60\%$ , nieprawidłowy stosunek ilościowy sFLC wynoszący  $\geq 100$  oraz  $>1$  zmianę ogniskową w obrazie MRI. Pacjenci ci charakteryzują się prawdopodobieństwem progresji do choroby objawowej w ciągu 2 lat od rozpoznania SMM wynoszącym  $>80\%$ . Ponieważ progresji do choroby objawowej mogą towarzyszyć poważne powikłania (np. złamań kostne lub ostra niewydolność nerek), zaleca się rozpoczęcie leczenia tych pacjentów na wcześniejszym etapie leczenia choroby. Leczenie takie może sprzyjać poprawie jakości życia pacjentów we wczesnych stadiach MM poprzez uniknięcie istotnych powikłań, a także być może poprzez wydłużenie OS [12], co jest przedmiotem aktualnie prowadzonych badań klinicznych nad wczesnym leczeniem SMM.

### Strategie terapeutyczne

W kilku badaniach klinicznych oceniano różne opcje terapeutyczne do stosowania u pacjentów z SMM. Między innymi, przeprowadzono dwa badania porównujące wczesne włączenie konwencjonalnego leczenia podawanym doustnie melfalanem i prednizonem w momencie rozpoznania w porównaniu z włączeniem tego samego schematu w momencie progresji [34,35]. Nie stwierdzono korzyści pod względem odsetków odpowiedzi, PFS czy OS. Po opublikowaniu pierwszych doniesień o skuteczności talidomidu w leczeniu MM lek ten został również poddany badaniom w SMM. W serii obejmującej 31 pacjentów z SMM talidomid podawano w dawce 200mg/dobę do momentu wystąpienia progresji [36]. Odpowiedź na poziomie co najmniej częściowym obserwowano jedynie w 34% przypadków, natomiast stwierdzono ciężkie objawy toksyczne, z niehematologicznymi zdarzeniami niepożądanym występującymi u 55% pacjentów, co czyniło leczenie nieodpowiednim dla pacjentów z SMM. Barlogie i wsp. donieśli o odsetku odpowiedni sięgającym 42% w badaniu II fazy z udziałem 76 pacjentów z SMM leczonych talidomidem i pamidronianem. Badacze ci również opisali znaczną toksyczność talidomidu, prowadzącą do licznych przypadków przerwania leczenia i braku korzyści pod względem OS [37]. Badacze z kliniki Mayo w ostatnim czasie opublikowali wyniki ran-

domizowanego badania porównującego stosowanie u pacjentów z SMM talidomidu w skojarzeniu z zoledronianem oraz z zoledronianem w monoterapii [38]. Odsetek odpowiedzi w grupie przyjmującej talidomid wyniósł 37% (przy braku odpowiedzi w grupie monoterapii zoledronianem), jednak nie stwierdzono istotnych różnic ani w TTP do objawowego MM (4,3 vs. 3,3 roku) ani w OS (74% vs. 73% po upływie 5 lat) [38]. Wyniki wcześniejszych badań dotyczących leczenia bisfosfonianami wskazywały na brak wyraźnych działań przeciwnowotworowych pamidronianu [39,40,41] lub zoledronianu [42]; jednak zgodnie opisywano silny wpływ tych leków na obrót kostny, obejmujący zarówno zwiększenie gęstości mineralnej jak i zmniejszenie resorpcji kości, prowadzące do znacznego obniżenia częstości występowania niepożądanych zdarzeń kostnych.

W ramach prób włączenia leków o nowych mechanizmach działania opracowano badanie kliniczne poświęcone wykorzystaniu preparatu anakinra (antagonistę receptorów IL-1- $\beta$ ) u 47 pacjentów z SMM [43]. Mediana PFS u pacjentów ze spadkiem lub brakiem spadku poziomu białka C-reaktywnego w surowicy wyniosła odpowiednio ponad 3 lata i 6 miesięcy. Wyniki te wskazują, że preparat anakinra może wydłużać czas do progresji SMM poprzez hamowanie produkcji IL-6 [43]. Biorąc pod uwagę ograniczone działania niepożądane i oszczędzenie stosowania leków immunomodulujących w opisanym podejściu anakinra wydaje się być interesującym lekiem, jednak konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań nad jego stosowaniem.

Brak wyraźnych korzyści w odniesieniu do PFS i OS może być wyjaśniony faktem, że wszystkie badania prowadzone były w ograniczonej liczbie pacjentów z SMM, w populacjach niepoddanych selekcji i nie koncentrowały się na pacjentach z grupy bardzo wysokiego ryzyka, którzy prawdopodobnie odnieśliby największą korzyść z wczesnych interwencji terapeutycznych. Ponadto ograniczona aktywność i słaba tolerancja schematu melfalan/prednizon lub talidomidu (bez deksametazonu) stanowiły istotne ograniczenia ww. badań. Hiszpańska grupa badawcza PETHEMA opublikowała ostatnio wyniki randomizowanego badania porównującego leczenie schematem Rd z brakiem leczenia (grupą obserwacyjną) u 125 pacjentów wysokiego ryzyka [44]. Pacjentów tych zidentyfikowano na podstawie  $\geq 10\%$  zawartości plazmacytów w szpiku, wysokiego poziomu białek monoklonalnych (IgG  $\geq 30$ g/l, IgA  $\geq 20$ g/l, lub białko Bence-Jonesa w moczu w ilości  $>1$ g/24 h) lub wysokiego ( $>95\%$ ) odsetka nieprawidłowych plazmacytów w badaniu cytometrii przepływowej w połączeniu z immunoparęzą. W grupie badanej pacjenci otrzymywali 9 cykli schematu Rd z następczym leczeniem podtrzymującym lenalidomidem przez 2 lata. Średni okres obserwacji kontrolnej wyniósł 40 miesięcy. Po zakończeniu fazy indukcji 79% pacjentów uzyskało odpowiedź częściową lub lepszą, w tym 28% pacjentów uzyskało co najmniej bardzo dobrą odpowiedź częściową. Po średnio 15 cyklach leczenia podtrzymującego odsetek odpowiedzi wzrósł w grupie

Rd do 90%. Mediana czasu do progresji w grupie Rd nie została osiągnięta, natomiast w grupie kontrolnej wyniosła 21 miesięcy. Progresja do choroby objawowej wystąpiła w sumie u 13 pacjentów (23%) w grupie Rd w porównaniu z 47 (76%) pacjentami w grupie kontrolnej. Leczenie wydłużyło również całkowite przeżycie, z prognozowaną 5-letnią OS wynoszącą 94% u pacjentów w grupie Rd w porównaniu z 78% w grupie kontrolnej. Tym samym badane leczenie skojarzone wydaje się być obiecującą opcją terapeutyczną o akceptowalnym profilu toksyczności. Działania niepożądane w grupie badanej obejmowały głównie cytopenię oraz powikłania infekcyjne stopnia 1 lub 2 w fazie indukcji. U 3 pacjentów (5%) doszło do zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (5%).

### Definicja wczesnego szpiczaka wg IMWG

Wcześniejsza definicja objawowego MM wymagała obecności wyraźnych manifestacji klinicznych w postaci poważnego uszkodzenia narządów docelowych, np.: osteolitycznych uszkodzeń kości lub niewydolności nerek. Definicja ta była dopuszczalna w dobie ograniczonych opcji leczniczych (bez zysku dla OS) i mniej czułych technik wczesnego wykrywania uszkodzeń narządów. Podejście to jednak wydaje się mniej uzasadnione w sytuacji ulepszonych schematów leczenia i potencjalnie niszczących organizm powikłań szpiczaka (np. niewydolności nerek wymagającej dializ, złamań kręgow lub powikłań neurologicznych). W związku z powyższym IMWG rozpoczęło dążenia do identyfikacji biomarkerów związanych z ponad osiemdziesięcioprocentowym prawdopodobieństwem progresji do objawowego MM w okresie 2 lat [6]. Próg ten powinien pozwolić na identyfikację małej kohorty pacjentów z SMM charakteryzujących się medianą do wystąpienia uszkodzeń narządów docelowych wynoszącą około 12 miesięcy, u których opóźnienie leczenia nie wiązałoby się z jakimikolwiek uchwytymi korzyściami. Szpiczak plazmacytowy, definiowany przez IMWG jako obecność  $\geq 10\%$  klonalnych plazmacytów w szpiku kostnym lub stwierdzona w oparciu o biopsję kostną lub pozaszpikowa zmiana typu plazmacytoma w połączeniu z obecnością uszkodzeń organów (niewydolność nerek, hiperkalcaemia, niedokrwistość i zmiany kostne) albo jednego z następujących biomarkerów: klonalna plazmacytoza szpiku na poziomie  $\geq 60\%$ , stosunek ilościowy uczestniczących/nieuczestniczących łańcuchów sFLC  $\geq 100$  przy minimalnym poziomie uczestniczących łańcuchów sFLC wynoszącym  $\geq 100$ mg/l oraz obecność  $>1$  zmiany ogniskowej w badaniu MRI (Tab. II) [6]. Zgodnie z powyższymi zaleceniami tzw. SMM bardzo wysokiego ryzyka uważany jest obecnie za wczesne stadium objawowego MM.

Tradycyjnie zmiany kostne identyfikuje się w oparciu o konwencjonalną radiografię kośćca. Aktualna definicja szpiczaka obejmuje również obecność osteolitycznych uszkodzeń kostnych (o rozmiarze co najmniej 5 mm) widocznych w badaniu tomograficznym (TK, w tym niskodawkowa TK całego ciała) i(lub) pozytronowej tomografii emisyjnej z użyciem  $^{18}$ F-fluorodeoksyglukozy

Tabela II

## Zmiany definicji MM wg Międzynarodowej Grupy Roboczej Leczenia Szpiczaka (IMWG).

MM definition modifications according to International Myeloma Working Group (IMWG).

<b>Rozpoznanie MM wymaga obecności klonalnej plazmocytozy szpiku kostnego na poziomie <math>\geq 10\%</math> lub udowodnionej w badaniu biopsyjnym zmiany typu plazmacytoma oraz spełnienie 1 lub większej liczby poniższych kryteriów</b>
<b>Oznaki uszkodzenia narządów docelowych przypisywane podstawowemu schorzeniu z wzrostem plazmacytów</b>
Hiperkalcemia
Niewydolność nerek
Niedokrwistość
Zmiany kostne
<b>Biomarkery zmiany złośliwej</b>
Plazmocyty klonalne szpiku kostnego $\geq 60\%$
Stosunek ilościowy wolnych lekkich łańcuchów w surowicy $> 100$
$>1$ zmiana ogniskowa w badaniu techniką rezonansu magnetycznego

w połączeniu z TK (PET-TK). W przypadku wątpliwości (niejednoznaczne lub małe zmiany) przed postawieniem diagnozy MM badanie radiologiczne należy powtórzyć po upływie 3-6 miesięcy.

**Uwagi nt. zmian w postępowaniu w przypadkach SMM**

Wszyscy pacjenci z SMM powinni być poddawani, oprócz konwencjonalnych badań, również biopsji aspiracyjnej szpiku kostnego w celu ilościowego oznaczenia nacieku plazmacytów, określenia stosunków ilościowych sFLC oraz, o ile to możliwe, wykonania badań MRI (obejmujących co najmniej szkielet osiowy, tj. kręgosłup i miednicę). Wyniki i ich implikacje terapeutyczne powinny być poddane uważnej interpretacji i omówione z pacjentem. Podobnie jak w przypadku wstępnych kryteriów CRAB, aktualna definicja choroby nie powinna być zbyt dogmatyczna ze względu na często powolny przebieg choroby. W przypadku wystąpienia istotnych czynników ryzyka wg IMWG należy jednak rozważyć podjęcie leczenia przeciwszpiczakowego, zwłaszcza w ramach badania klinicznego. Decyzja o leczeniu powinna być podparta oceną ogólnego stanu zdrowia pacjenta, zaś wszelkie przypadki bardzo wysokiego ryzyka powinny być w idealnych warunkach również omówione interdyscyplinarnie. Decyzja o podjęciu leczenia SMM o bardzo wysokim ryzyku może nie być obowiązkowa, ponieważ przy ryzyku progresji do objawowego MM wynoszącym  $>80\%$  do progresji nie dojdzie u 20%, którzy w ten sposób zostaną poddani niepotrzebnemu leczeniu; ponadto, niektórzy pacjenci z SMM mogą uznać brak leczenia połączony ze ścisłą obserwacją za lepszą opcję o wyższej jakości życia niż leczenie przeciwszpiczakowe. Wszystkie te czynniki należy poddać ocenie w dalszych badaniach klinicznych. W związku z powyższym, w przypadku wątpliwości można rozważyć odroczenie i powtarzanie badań w odstępach trzymiesięcznych. Zgodnie z zaleceniami IMWG, należy wszelkimi środkami unikać potencjalnie szkodliwych powikłań narządowych; w tym kontekście nowa definicja SMM/MM stanowi istotny krok naprzód, jako że umożliwia włączenie leczenia przeciwszpiczakowego u pacjen-

tów z grupy bardzo wysokiego ryzyka.

Ponieważ nowe kryteria IMWG nie dotyczą większości pacjentów z SMM, jako że około 85% nie posiada żadnych czynników wysokiego ryzyka, większość przypadków SMM nie kwalifikuje się do grupy wysokiego ryzyka i podlega obserwacji bez podawania leczenia do momentu progresji do MM. W idealnej sytuacji pacjenci wysokiego ryzyka powinni zostać objęci programem badań klinicznych mających na celu znalezienie odpowiedzi na istotne i ważne pytania dotyczące SMM, na przykład: Kiedy zaczynać leczenie przeciwszpiczakowe?; Jaki jest optymalny schemat leczenia?; oraz Kto odniesie największą korzyść z określonej interwencji i jak długo korzyść ta może trwać? Proponowane opcje terapeutyczne powinny również objąć aktualnie stosowane terapie przeciwszpiczakowe, w tym autologiczny przeszczep komórek macierzystych (*autologous stem cell transplantation*, ASCT), co jest przedmiotem badań grupy PETHEMA. Obecnie prowadzone badania nad monoterapiami mogą okazać się niewystarczające w przypadku pacjentów z SMM o wysokim ryzyku progresji; szczególnie interesujące wydają się natomiast badania dotyczące nadzoru immunologicznego w mikrośrodowisku szpiku kostnego oraz monitorowania molekularnego, zwłaszcza jeśli dotyczą wpływu leczenia na różne kłony plazmacytów obecne w momencie rozpoznania i w trakcie dalszej obserwacji. Badania te powinny pomóc w identyfikacji powstawania opornych na leczenie, a także braku lub obecności minimalnej choroby resztkowej.

Reasumując, zaproponowane ostatnio definicje IMWG włączają pacjentów z SMM o bardzo wysokim ryzyku progresji do grupy pacjentów wymagających leczenia przeciwszpiczakowego, ponieważ historycznie stosowane kryteria CRAB są niewystarczające do prawidłowej identyfikacji pacjentów mogących odnieść korzyść z leczenia. We wcześniejszych badaniach obserwacyjnych zidentyfikowano grupę pacjentów o wysokim prawdopodobieństwie progresji (z możliwością wystąpienia poważnych powikłań). Z drugiej strony zaproponowane kryteria SLIM-CRAB wymagają dalszego ulepszenia. W celu zidentyfikowania potencjalnych

czynników ryzyka IMWG użyła wartości 80% jako progu odcięcia w odniesieniu do odsetka pacjentów z progresją do objawowego MM w ciągu 2 lat.

**Wnioski**

Wprowadzenie nowych leków oraz identyfikacja pacjentów z SMM o wysokim ryzyku progresji stanowią istotny postęp w postępowaniu w chorobach prekursorowych względem szpiczaka plazmacytowego. Leki aktualnie stosowane w badaniach klinicznych pacjentów z SMM mogą nie odpowiadać najskuteczniejszym dostępnym schematom leczenia objawowego szpiczaka, jednak są z dużym zainteresowaniem i zaangażowaniem stosowane w wielu badaniach klinicznych na całym świecie.

W wyniku wprowadzenia nowych zaleceń IMWG możemy oczekiwać, iż większość ośrodków dokładnie rozważy możliwość rozpoczynania leczenia pacjentów z SMM o bardzo wysokim ryzyku progresji schematami stosowanymi w leczeniu szpiczaka plazmacytowego nawet w przypadkach, gdy u pacjentów tych nie stwierdza się objawów choroby. Na przykład kwalifikujący się do przeszczepu pacjent z SMM o bardzo wysokim ryzyku progresji może otrzymać leczenie indukcyjne z zastosowaniem trzech różnych leków, bortezomibu i/lub leków immunomodulujących z następczym przeszczepem ASCT lub, w najlepszej sytuacji, zostać włączony do badania klinicznego. Niektóre ośrodki mogą przyjąć bardziej restrykcyjne podejście i w oparciu o dostępne dane kliniczne zastosować u tego pacjenta schemat Rd [44]. Aktualnie badane sposoby terapii obejmują schematy monoterapeutyczne i wielolekowe. W protokołach przyszłych badań dotyczących SMM rozważa się również leczenie złośliwych klonów najsilniejszymi środkami terapeutycznymi (czy to w skojarzeniach, czy też w połączeniu z ASCT). Prospektywne badania kliniczne mają również krytyczne znaczenie dla zwalidowania, a także poprawy aktualnych grup ryzyka, biomarkerów i modeli prognostycznych w celu umożliwienia prawidłowej identyfikacji osób, które w największym stopniu odniosłyby korzyść z wczesnych interwencji terapeutycznych.

**Piśmiennictwo**

- Röllig C, Knop S, Bornhäuser M: Multiple myeloma. *Lancet* 2015; 30: 2197-2208.
- Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, Gay F, Wäsch R. et al: European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2014; 99: 232-242.
- Kyle RA, Greipp PR: Smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med*. 1980; 302: 1347-1349.
- International Myeloma Working Group: Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*. 2003; 121: 749-757.
- Caers J, Vekemans MC, Bries G, Beel K, Delrieu V. et al: Diagnosis and follow-up of monoclonal gammopathies of undetermined significance; information for referring physicians. *Annals of Medicine* 2013; 45: 413-422.
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G. et al: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology* 2014; 15: e538-e48. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5. Epub 2014 Oct 26.

7. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ. et al: Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2007; 356: 2582-2590.
8. Neben K, Jauch A, Hielscher T, Hillengass J, Lehnert N. et al: Progression in smoldering myeloma is independently determined by the chromosomal abnormalities del(17p), t(4;14), gain 1q, hyperdiploidy, and tumor load. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 4325-4332.
9. Rajkumar SV, Larson D, Kyle RA: Diagnosis of smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2011; 365: 474-475.
10. Kastritis E, Terpos E, Moulouopoulos L, Spyropoulou-Vlachou M, Kanellias N. et al: Extensive bone marrow infiltration and abnormal free light chain ratio identifies patients with asymptomatic myeloma at high risk for progression to symptomatic disease. *Leukemia* 2013; 27: 947-953.
11. Rago A, Grammatico S, Za T, Levi A, Mecarocci S. et al: Prognostic factors associated with progression of smoldering multiple myeloma to symptomatic form. *Cancer* 2012; 118: 5544-5549.
12. Dispenzieri A, Stewart AK, Chanan-Khan A, Rajkumar SV, Kyle RA. et al: Smoldering multiple myeloma requiring treatment: time for a new definition? *Blood* 2013; 122: 4172-4181.
13. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ 3rd, Bradwell AR. et al: Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005; 106: 812-817.
14. Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Therneau TM, Larson D. et al: Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood* 2005; 106: 812-817.
15. Larsen JT, Kumar SK, Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA. et al: Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. *Leukemia* 2013; 27: 941-916.
16. Caers J, Withofs N, Hillengass J, Simoni P, Zamagni E. et al: The role of positron emission tomography-computed tomography and magnetic resonance imaging in diagnosis and follow up of multiple myeloma. *Haematologica* 2014; 99: 629-637.
17. Moulouopoulos LA1, Dimopoulos MA, Smith TL, Weber DM, Delasalle KB. et al: Prognostic significance of magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 1995; 13: 251-256.
18. Hillengass J, Fechtner K, Weber MA, Bäuerle T, Ayyaz S. et al: Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 1606-1610.
19. Kastritis E, Moulouopoulos LA, Terpos E, Koutoulidis V, Dimopoulos MA: The prognostic importance of the presence of more than one focal lesion in spine MRI of patients with asymptomatic (smoldering) multiple myeloma. *Leukemia* 2014; 28: 2402-2403.
20. Merz M, Hielscher T, Wagner B, Sauer S, Shah S. et al: Predictive value of longitudinal whole-body magnetic resonance imaging in patients with smoldering multiple myeloma. *Leukemia* 2014; 28: 1902-1908.
21. Zamagni E, Nanni C, Gay F, Pezzi A, Bellò M. et al: The presence of FDG PET/CT focal, not osteolytic, lesion(s) identifies a sub-group of patients with smoldering multiple myeloma with high-risk of progression into symptomatic disease. Abstract 3371 ASH 2014.
22. Dykstra BL, Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Buadi F. et al: PET-CT has major diagnostic value in the evaluation of smoldering multiple myeloma. Abstract 3382 ASH 2014.
23. Ocqueteau M, Orfao A, Almeida J, Bladé J, González M. et al: Immunophenotypic characterization of plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined significance patients. Implications for the differential diagnosis between MGUS and multiple myeloma. *Am J Pathol.* 1998; 152: 1655-1665.
24. Pérez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G, García-Sanz R, Mateos MV. et al: New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood* 2007; 110: 2586-2592.
25. Rosiñol L, Bladé J, Esteve J, Aymerich M, Rozman M. et al: Smoldering multiple myeloma: natural history and recognition of an evolving type. *Br J Haematol.* 2003; 123: 616-631.
26. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE. et al: Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 2009; 113: 5412-5417.
27. Rajkumar SV, Gupta V, Fonseca R, Dispenzieri A, Gonsalves WL. et al: Impact of primary molecular cytogenetic abnormalities and risk of progression in smoldering multiple myeloma. *Leukemia* 2013; 27: 1738-1744.
28. Paiva B, Paino T, Sayagues JM, Garayoa M, San-Segundo L. et al: Detailed characterization of multiple myeloma circulating tumor cells shows unique phenotypic, cytogenetic, functional, and circadian distribution profile. *Blood* 2013; 122: 3591-3598.
29. Bianchi G, Kyle RA, Larson DR, Witzig TE, Kumar S. et al: High levels of peripheral blood circulating plasma cells as a specific risk factor for progression of smoldering multiple myeloma. *Leukemia* 2013; 27: 680-685.
30. Billadeau D, Van Ness B, Kimlinger T, Kyle RA, Therneau TM. et al: Clonal circulating cells are common in plasma cell proliferative disorders: a comparison of monoclonal gammopathy of undetermined significance, smoldering multiple myeloma, and active myeloma. *Blood* 1996; 88: 289-296.
31. Cherry BM, Korde N, Kwok M, Manasanch EE, Bhutani M. et al: Modeling progression risk for smoldering multiple myeloma: results from a prospective clinical study. *Leuk Lymphoma* 2013; 54: 2215-2218.
32. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J. et al: Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010; 24: 1121-1127.
33. Rajkumar SV, Merlini G, San Miguel JF: Haematological cancer: Redefining myeloma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012; 9: 494-496.
34. Hjorth M, Hellquist L, Holmberg E, Magnusson B, Rodjer S. et al: Initial versus deferred melphalan-prednisone therapy for asymptomatic multiple myeloma stage I - A randomized study. *EJH. Volume* 1993; 50: 95-102.
35. Riccardi A, Mora O, Tinelli C, Valentini D, Brugnatelli S. et al: Long-term survival of stage I multiple myeloma given chemotherapy just after diagnosis or at progression of the disease: A multicentre randomized study. *Br J Cancer* 2000; 82: 1254-1260.
36. Detweiler-Short K, Hayman S, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A. et al: Long-term results of single-agent thalidomide as initial therapy for asymptomatic (smoldering or indolent) myeloma. *Am J Hematol.* 2010; 85: 737-740.
37. Barlogie B, van Rhee F, Shaughnessy JD, Epstein J, Yaccoby S. et al: Seven-year median time to progression with thalidomide for smoldering myeloma: partial response identifies subset requiring earlier salvage therapy for symptomatic disease. *Blood* 2008; 112: 3122-3125.
38. Witzig TE, Laumann KM, Lacy MQ, Hayman SR, Dispenzieri A. et al: A phase III randomized trial of thalidomide plus zoledronic acid versus zoledronic acid alone in patients with asymptomatic multiple myeloma. *Leukemia* 2013; 27: 220-225.
39. D'arena G, Gobbi PG, Broglio C, Sacchi S, Quarta G. et al: Pamidronate versus observation in asymptomatic myeloma: final results with long-term follow-up of a randomized study. *Leuk Lymphoma* 2011; 52: 771-775.
40. Martin A, Garcia-Sanz R, Hernandez J, Blade J, Suquia B. et al: Pamidronate induces bone formation in patients with smoldering or indolent myeloma, with no significant anti-tumour effect: BJH. 2002; 118: 239-242.
41. Musto P, Falcone A, Sanpaolo G, Bodenizza C, Carella AM: Pamidronate for Early-Stage, Untreated Myeloma. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 1545-1548.
42. Musto P, Petrucci MT, Brighen S, Guglielmelli T, Caravita T. et al: A multicenter, randomized clinical trial comparing zoledronic acid versus observation in patients with asymptomatic myeloma. *Cancer* 2008; 113: 1588-1595.
43. Lust JA, Lacy MQ, Zeldenrust SR, Dispenzieri A, Gertz MA. et al: Induction of a chronic disease state in patients with smoldering or indolent multiple myeloma by targeting interleukin 1 $\beta$ -Induced interleukin 6 production and the myeloma proliferative component. *Mayo Clin Proc.* 2009; 84: 1114-1122.
44. Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P, de la Rubia J, de Arriba F. et al: Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2013; 369: 438-447.