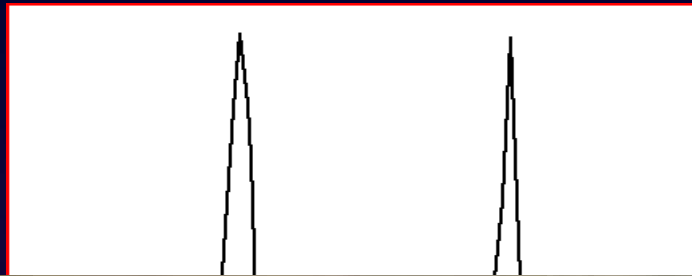


Szpiczak plazmocytowy
– znaczenie wczesnej diagnostyki
i właściwego leczenia
wspomagającego w rokowaniu
– rola lekarza rodzinnego

dr n.med. Adam Walter-Croneck

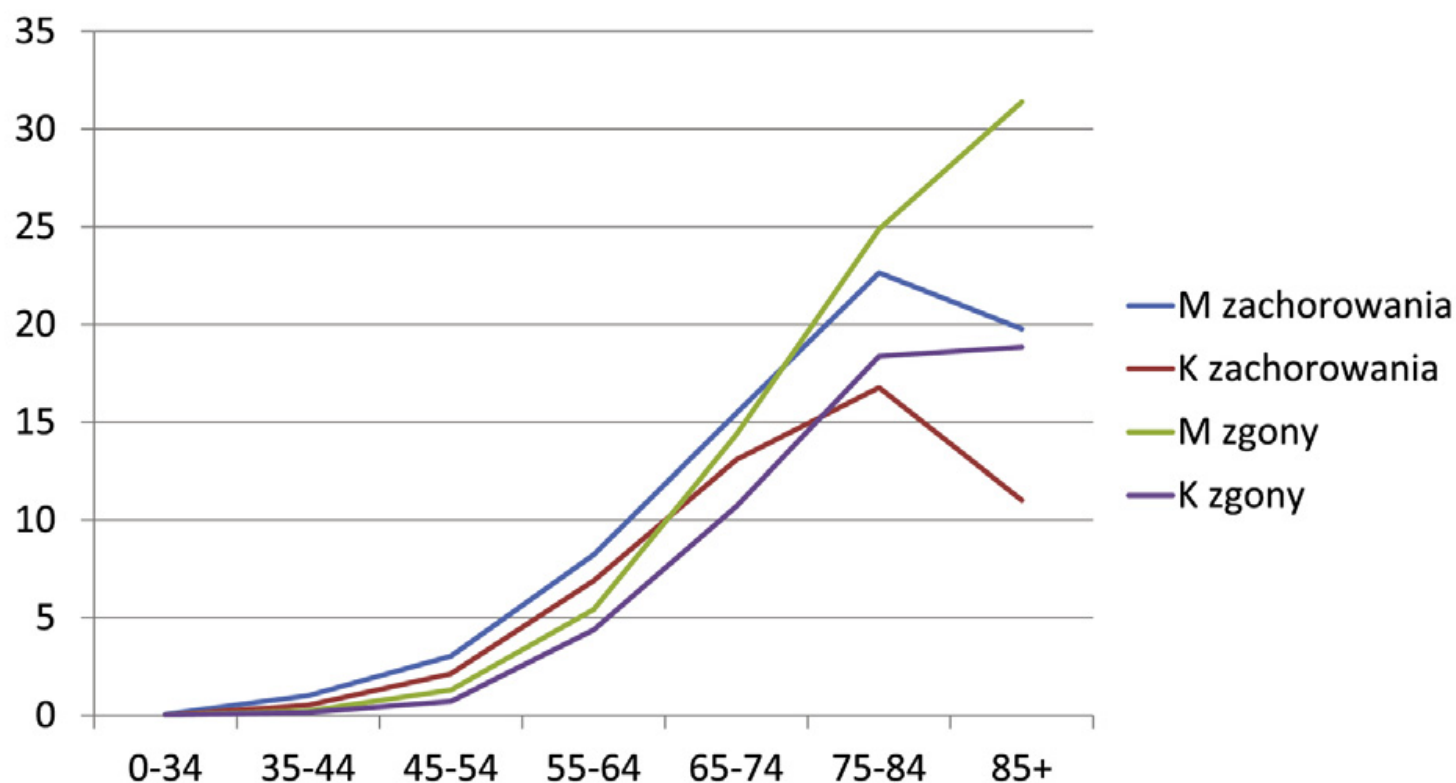
Katedra i Klinika Hematoonkologii
i Transplantacji Szpiku UM w Lublinie

Częstochowa, 2018-09-29



C R A B

Zachorowalność na szpiczaka w Europie (współczynnik standaryzowany) wynosi 4 - 6 / 100 000 mieszkańców, mediana wieku przy rozpoznaniu 72 lata.
W Polsce rocznie ok. 1500 nowych zachorowań, ok. 1300 zgonów, ze szpiczakiem żyje ok. 8-9 tys chorych



<http://www.onkologia.org.pl/raporty/>; dostęp 31.03.2017

Dolegliwości przy rozpoznaniu

Ból kostny - 58%

Osłabienie - 32%

Utrata masy ciała - 24%

Parestezje – 5%

ale,

Bezobjawowych lub jedynie z nieznacznymi
dolegliwościami - 11%



Objawy przy rozpoznaniu

- Białko monoklonalne (93%)
- Ogniska osteolityczne w kościach (67%)
- Anemia normobarwliwa, normocytowa (73%)
- Hiperkalcemia ≥ 11 mg/dl (13%)
- Niewydolność nerek, kreatynina $\geq 2,0$ mg/dl (19%)
- Zakażenie, CRP+ (10%)
- Plazmocyty w szpiku $>10\%$ komórek (96%)



**Pierwszorazowe diagnozy hematologiczne w latach 2008-2010 r.,
lista POZ ok. 5000 osób (przeciętnie ~3 zachorowania /100 osób)**

	<u>Dgn ICD-10</u>	<u>Liczba pacj.</u>	
D50	NIEDOKRWISTOŚĆ Z NIEDOBORU ŻELAZA	104	} morfologia
D51	NIEDOKRWISTOŚĆ Z NIEDOBORU WIT. B12	21	
D64	INNE NIEDOKRWISTOŚCI / wtórne	16	
D75; D46	INNE CHOROBY KRWI I NARZ.KRWIOTWORCZYCH / MDS	4	
D66	DZIEDZICZNY NIEDOBÓR CZYNNIKA VIII	2	
D68	INNE ZABURZENIA KRZEPNIĘCIA	1	
D73	CHOROBY ŚLEDZIONY	1	} morfologia
D69	MAŁOPŁYTKOWOŚĆ	1	
C81,C82,C83	CHŁONIAKI	1	
D45; C94	CZERWIENICA PRAWDZIWA	1	

M, 65L, przewlekłe bóle kręgosłupa i żeber nasilające się pomimo leczenia NLPZ, osłabienie, utrata apetytu, zaparcia

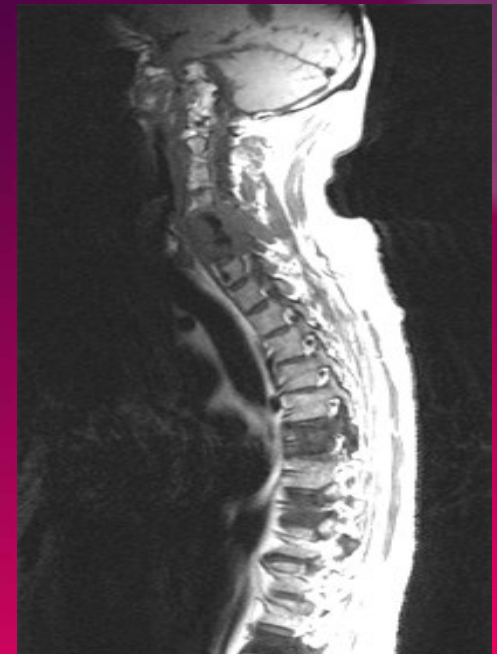
RBC 2.57 [4.00; 5.00] M/uL
HGB 8.4 [12.0; 16.0] g/dl
HCT 31.0 [37.0; 47.0] %
MCH 20.6 [27.0; 32.0] pg
MCHC 30.3 [31.0; 36.0] g/dl
MCV 90 [80.0; 94.0] fl
RDW-CV 18.6 [11.5; 14.5] %
NRBC% 0.0;
liczba erytroblastów (NRBC) 0.00;

PLT 278 [120; 400] K/uL
MPV 11.00 [7.9; 11.9] fl
PCT 0.27
PDW 13.0
P-LCR(wskaźnik megatrombocytów) 33.3

WBC 7.22 [4.0; 10.0] K/uL
% neutrocytów 47.6 [48.7; 70.1] %
% limfocytów 38.5 [17.4; 44.3] %
% monocytów 10.10 [3.1; 8.7] %
% eozynocytów 2.80 [0.3; 5.4] %
% bazocytów 1.00 [0.2; 1.2] %
NEU 3.44 [2.8; 6.8] K/uL
LYM 2.78 [0.8; 4.3] K/uL
MONO 0.730 [0.2; 0.8] K/uL
EOS 0.200 [0.0; 0.5] K/uL
BASO 0.070 [0.0; 0.20] K/uL



OB 120
CRP 5 mg/dl
Kreatynina 2,5 mg/dl
białkomocz
Białko całkowite 9,5 g/dl
Wapń 10,5 mg/dl

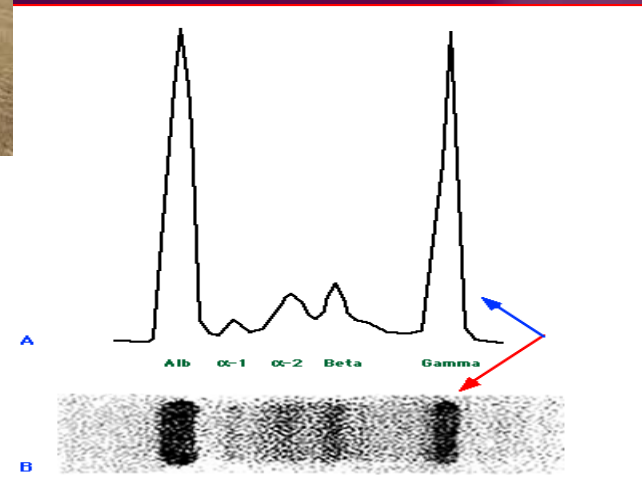
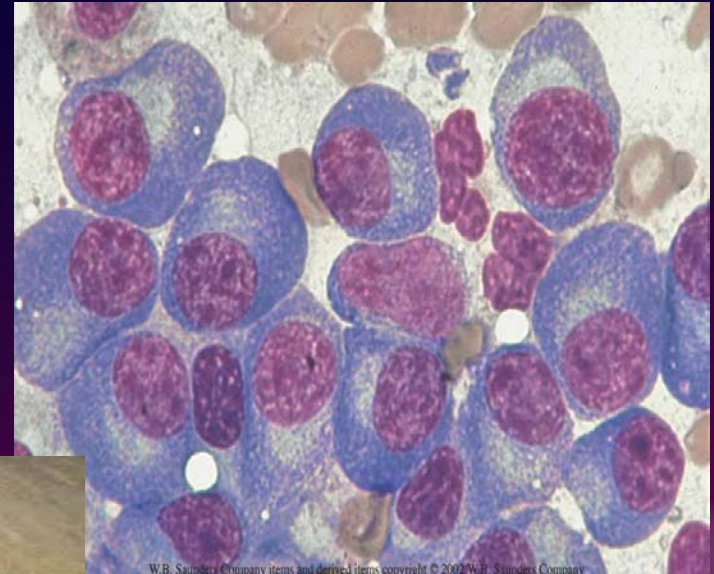


Lekarz rodzinny

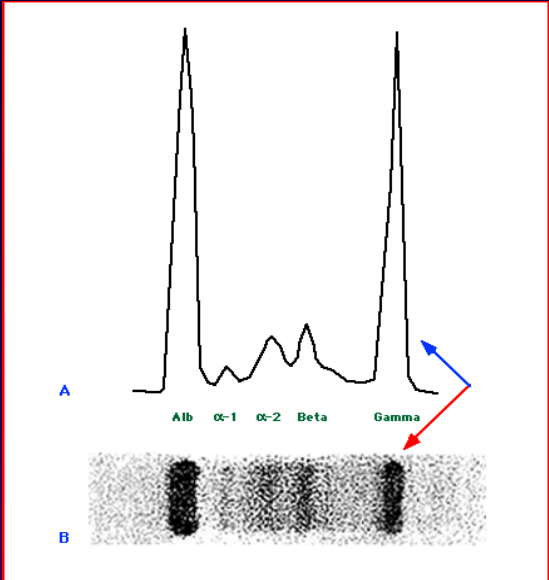
=>

Hematolog

- morfologia krwi obwodowej
- płytki krwi
- retikulocyty
- OB
- żelazo
- Transferyna (TIBC)
- krew utajona
- bilirubina całkowita
- bilirubina bezpośrednia
- białko całkowite
- proteinogram
- wapń całkowity
- kreatynina
- kwas moczowy
- ogólne badanie moczu z oceną mikroskopową osadu
- zdjęcia kostne kręgosłupa
- zdjęcia kostne miednicy
- zdjęcie kostne czaszki
- zdjęcie klatki piersiowej
- PT (INR), APTT, fibrynogen
- USG jamy brzusznej

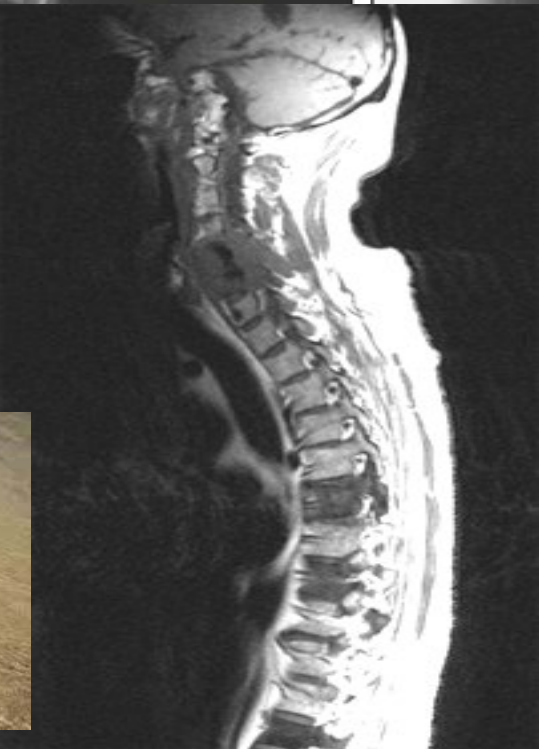


Monoclonal gammopathy Panel B: A dense, localized band (red arrow) representing a monoclonal protein of gamma mobility is seen on serum protein electrophoresis on agarose gel (anode on left). Panel A: Densitometer tracing of these findings reveals a tall, narrow-based peak (blue arrow) of gamma mobility and a reduction in the normal polyclonal gamma band. The monoclonal band has a densitometric appearance similar to that of albumin (alb), and has been likened to a church spire.



Monoclonal gammopathy Panel B: A dense, localized band (red arrow) representing a monoclonal protein of gamma mobility is seen on serum protein electrophoresis on agarose gel (anode on left). Panel A: Densitometer tracing of these findings reveals a tall, narrow-based peak (blue arrow) of gamma mobility and a reduction in the normal polyclonal gamma band. The monoclonal band has a densitometric appearance similar to that of albumin (alb), and has been likened to a church spire.

©1999 Elsevier Science/Garland P



© 1997 W.F. Enneking



Znaczenie prognostyczne poszczególnych czynników ryzyka w szpiczaku plazmocytowym - projekt edukacyjny PMC (Polish Myeloma Consortium)

DIAGNOSTYKA SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO
KALKULATOR DIAGNOSTYCZNY

Etap I: Wywiad + badania dodatkowe

	TAK (1)	NIE (0)	BD	WAGA	WYN
1. Dolegliwości bólowe kośćca	☐	☐	☐	x 2	=
2. Zmiany osteolityczne	☐	☐	☐	x 4	=
3. Osłabienie	☐	☐	☐	x 2	=
4. Białkomocz	☐	☐	☐	x 3	=
5. Złamania patologiczne/kompresyjne	☐	☐	☐	x 2	=

Suma punktów – Wywiad

PARAMETR	WARTOŚĆ	PRZEDZIAŁ [g/dl]	PUNKTY	WAGA
----------	---------	------------------	--------	------

<https://pmc.edu.pl/upload/aktualnosci/zalacznik-wczesna-diagnostyka-szpiczaka-plazmocytowego-kalkulator-diagnostyczny.pdf>

WCZESNA DIAGNOSTYKA SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO

KALKULATOR DIAGNOSTYCZNY

Etap I: Wywiad + badania dodatkowe

	TAK (1)	NIE (0)	BD	WAGA	WYNIK
1. Dolegliwości bólowe kości	☐	☐	☐	× 2	=
2. Zmiany osteolityczne	☐	☐	☐	× 4	=
3. Osłabienie	☐	☐	☐	× 2	=
4. Białkomocz	☐	☐	☐	× 3	=
5. Złamania patologiczne/kompresyjne	☐	☐	☐	× 2	=
Suma punktów – Wywiad					

PARAMETR	WARTOSC	PRZEDZIAŁ [g/dl]	PUNKTY	WAGA		WYNIK
				MCV [fl]		
				80-100	<80 lub >100	
Hemoglobina (Hgb) [g/dl]		Hgb [g/dl]	<6,5	× 2	× 1	=
			6,5 - 10			
			10,1 - 12			
			>12 (norma)			
MCV [fl]						
Stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]		>2,0	1	× 1		=
		1,3 – 2,0	0,5			
		<1,3 (norma)	0			
Suma punktów – Badania dodatkowe						
Suma punktów – Wywiad + badania dodatkowe						

Brak podstaw do skierowania pacjenta do Etapu II

Etap II: Diagnostyka OB i CRP

Etap II: Diagnostyka OB i CRP

PARAMETR	WARTOŚĆ	OB po 1h [mm]	CRP [mg/l]
OB po 1h [mm]			
CRP [mg/l]			
			<3,1
			3,1 - 10
			10,1 - 40
			>40
OB po 1h [mm]		<10	
		10 - 40	
		40,1 - 100	
		>100	

☒ skierowanie pacjenta na badanie immunofiksacji
☐ skierowanie pacjenta na badanie po przeanalizowaniu pozostałych parametrów diagnostycznych i potwierdzeniu podejrzenia
☐ brak podstaw do skierowania pacjenta na badanie

Etap III: Immunofiksacja

obecność białka monoklonalnego = **podejrzenie szpiczaka plazmocytowego**

SKIEROWANIE DO PORADNI HEMATOONKOLOGICZNEJ

<https://pmc.edu.pl/upload/aktualnosci/zalacznik-wczesna-diagnostyka-szpiczaka-plazmocytowego-kalkulator-diaagnostyczny.pdf>



Polish Myeloma Consortium

[O NAS](#)
[AKTUALNOŚCI](#)
[PROTOKOŁY](#)
[PROGRAMY](#)
[RELACJE CYFROWE](#)
[SOP](#)
[WCZESNA DIAGNOSTYKA SZPICZAKA](#)
[KONTAKT](#)

[PL](#)
[EN](#)



KOMUNIKAT

15.04.2018

Walne Zebranie Członków PMC 2018

Zarząd PMC ogłasza, że dnia 12 maja 2018 o godzinie 07:30, w Hotelu Król Kazimierz, w sali F (poziom III), w trakcie Międzynarodowej Konferencji „Hematologia Kliniczna i Doświadczenia” w Kazimierzu Dolnym, odbędzie się Zwyczajne Walne Zgromadzenie Członków Polskiego Konsorcjum Szpiczakowego. Prosimy o wzięcie udziału w Zgromadzeniu.



12.03.2018

Dr Dominik Dytfeld: wyniki badań Polskiego Konsorcjum Szpiczakowego

Dr Dominik Dytfeld opowiada o sesji Polskiego Konsorcjum Szpiczakowego, która miała miejsce na 8 Konferencji Current & Future perspectives of MM & other hematological treatment.



8.03.2018

Status Badania PMC006

Poniżej przedstawiamy Państwu status rekrutacji do badania PMC006. Dziękujemy za dotychczasową współpracę i zachęcamy do dalszej rekrutacji chorych.

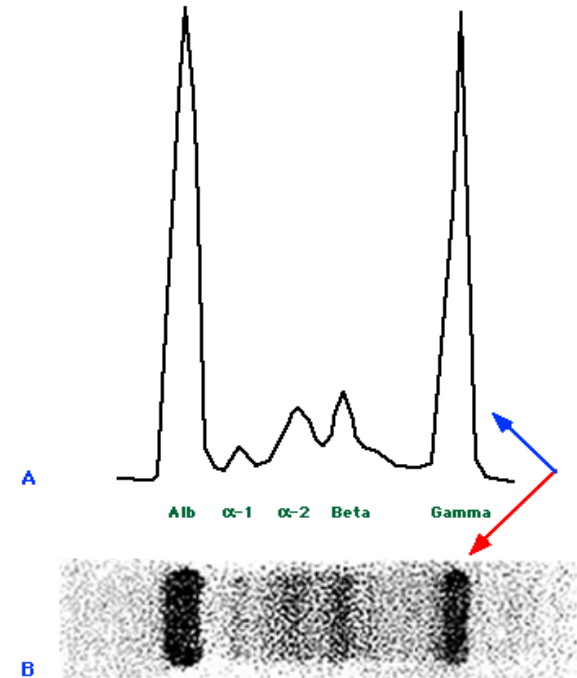
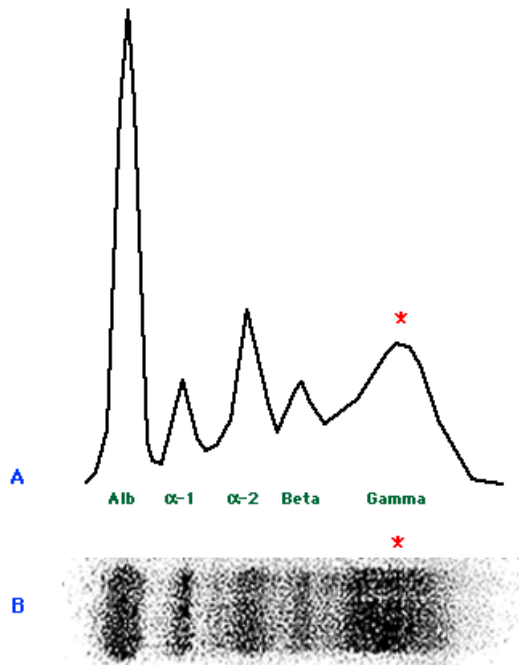


29.11.2017

Znaczenie prognostyczne poszczególnych czynników ryzyka w szpiczaku plazmocytowym - projekt edukacyjny PMC

Szpiczak plazmocytowy (SZP) to choroba nowotworowa charakteryzująca się proliferacją klonalnych plazmocytów w szpiku kostnym. Towarzyszy mu zazwyczaj wydzielanie monoklonalnej immunoglobuliny wykrywanej w surowicy lub moczu.

gammopathy



Monoclonal gammopathy Panel B: A dense, localized band (red arrow) representing a monoclonal protein of gamma mobility is seen on serum protein electrophoresis on agarose gel (anode on left). Panel A: Densitometer tracing of these findings reveals a tall, narrow-based peak (blue arrow) of gamma mobility and a reduction in the normal polyclonal gamma band. The monoclonal band has a densitometric appearance similar to that of albumin (alb), and has been likened to a church spire.

Polyclonal gammopathy Panel B: A polyclonal pattern is seen on serum protein electrophoresis on agarose gel (anode on left). The band at the right (red asterisk) is broad, and extends throughout the gamma area. Panel A: Densitometer tracing of these findings reveals a broad-based peak of gamma mobility. This pattern is most often due to the presence of an inflammatory or reactive process, such as chronic liver disease, connective tissue disease, chronic infection, or a lymphoproliferative disease.

Kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytowym (CRAB)

C

Calcium - skorygowane stężenie wapnia:
Ca 1 mg/dl (> 0,25 mmol/l) powyżej normy, lub
Ca > 11 mg/dl (> 2,75 mmol/l)

R

Renal Insufficiency - niewydolność nerek:
- kreatynina >2 mg/dl (> 177 mmol/l), lub
- CrCl (GFR) <40 ml/min (MDRD/ C-G/ mierzony)

A

Anemia: - Hgb 2 g/dl poniżej normy, lub
- Hgb <10 g/dl

B

Bones: – co najmniej 1 ognisko osteolityczne
w klasycznym RTG kości, lub TK, lub PET-CT



Przyczyny gammapatii monoklonalnej

- choroby plazmocytw:
 - łagodna gammapatia (MGUS) oraz idiopatyczny białkomocz Bence-Jonesa
 - nowotworowy rozrost plazmocytw - szpiczak plazmocytowy pierwotna amyloidoz
- limfoprolifernacje B-komórkowe:
 - makroglobulinemia Waldenstroma
 - chłoniaki nieziarnicze, przewlekła białaczka limfatyczna

Łagodna gammapatia monoklonalna MGUS

- stosunkowo częste zaburzenie
 - 1-2% populacji po 50 r.ż.
 - 3% populacji po 70 r.ż.
- podstawą rozpoznania jest wykluczenie rozrostu plazmocytów, pierwotnej amyloidozy oraz limfoproliferacji B-komórkowych
- dla potwierdzenia „łagodnego” charakteru ważny stabilny przebieg w czasie długiej obserwacji (miesiące → lata)
- często na tle innych chorób [przewlekłe zakażenia, ch.autoimmunologiczne, npl]

3 kryteria diagnostyczne MGUS

- nieobecność objawów związanych z proliferacją plazmocytów **CRAB** (Calcium elevation, Renal insuff., Anemia, Bone disease)
- brak objawów chorób limfoproliferacyjnych (limfadenopatia, splenomegalia)
- białko monoklonalne (IgG, IgA lub IgM) ≤ 3 g/dl lub białkomocz Bence-Jonesa $< 0,5$ g/dobę
- plazmocyty w szpiku $\leq 10\%$

Niektóre choroby współistniejące z gammopatią monoklonalną

- nowotwory, zwłaszcza metastatyczne
- choroby tkanki łącznej
 - SLE, rzs, zesp.Sjogrena, sklerodermia, łuszczykowe zap. stawów
- Infekcje - HIV/AIDS, HCV
- choroby skóry
- inne
 - krioglobulinemia
 - zesp.mielodysplastyczne
 - neuropatia sensomotoryczna
 - nabyta chor. von Willebranda
 - eozynofilowe zapalenie powięzi
 - stan po transplantacji szpiku

Postepowanie u pacjenta z gammapatią

- białko M < 2,5 g/dl i brak objawów CRAB szpiczaka
→ biopsja szpiku niecelowa
- przy stabilnym bezobjawowym przebiegu przez 3-5 lat proces może być uważany za łagodny
=>> nie wymaga dalszego nadzoru specjalistycznego
- elektroforeza białek 1 x w roku może zapobiec rozwojowi ciężkich powikłań szpiczaka
- osoby z osteoporozą powinny mieć rutynowo wykonaną elektroforezę białek → istotne ryzyko MGUS / szpiczaka, wynoszące 1:20; zawsze powinno to dotyczyć osób ze złamaniami patologicznymi
- => rokowanie w MGUS: ryzyko zgonu z innych przyczyn jest wielokrotnie wyższe niż ryzyko ewolucji nowotworowej MGUS

Pacjent

stabilny

morfologia + stan kliniczny

PORADNIA

pogarszający się

morfologia + stan kliniczny

SZPITAL

Interna

- niedokrwistości wtórne,
- niedokrwistości niedoborowe
- objawowe leczenie npl itp.

Onkologia

- powikłania leczenia onkologicznego

Hematologia

- proliferacje
- ciężkie hemolizy
- ciężkie skazy krwotoczne
- ciężkie powikłania leczenia hematologicznego

Chory ze szpiczakiem - wskazania do hospitalizacji

- Gorączka u chorego po chemioterapii (~1-2 tyg.)
- Ostry/ nagły ból kostny, zwł.kręgosłupa,
- Objawy neurologiczne (hiperkalcemia, uszkodzenie rdzenia, zajęcie OUN)
- Objawy neurologiczne u chorego z małopłytkowością lub skazą krwotoczną (krwawienie do CUN)
- Białko całkowite >10,0 g/dl
- Hiperkalcemia
- Niedokrwistość < 7 g% Hb,
lub < 8g% Hb z objawami niewydolności narządowej
- Zespół ostrego rozpadu guza nowotworowego (ONN, hiperkaliemia) po chemioterapii

Powikłania infekcyjne

- obniżenie odporności humoralnej - zmniejszone wytwarzanie poliklonalnych immunoglobulin, obniżenie liczby i (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i pałki G (-) ujemne)
- zaburzenia czynności efektorowych limfocytów T oraz komórek dendrytycznych,
- neutropenia, która może być wynikiem stosowanej chemioterapii lub radioterapii, jak również leczenia IMiDs czy inhibitorami proteasomów,
- stosowanie wysokich dawek sterydów powodujące zwiększenie ryzyka wystąpienia zakażeń grzybiczych czy *Pneumocystis carini*.

starszy wiek, unieruchomienie, chemioterapia

Powikłania infekcyjne

- => edukacja chorego na temat ryzyka wystąpienia powikłań infekcyjnych,
- => pomoc lekarska w ciągu 24 godzin od pojawienia się objawów zakażenia
- => szczepienia sezonowe najbliższego otoczenia chorego, ew. także chorego
- => profilaktyka infekcji:
 - Biseptol 960mg co 2-gi dzień (*Pneumocystis*),
 - Heviran 2 x 400 mg (*HSV*)

Niedokrwistość chorób przewlekłych [ok. 80% przypadków anemii]

Mechanizm

zapalenie, zakażenie, npl [np. szpiczak] =>
=>inhibitory ertropoezy (IL-6, TNF, IL-1, IFN i in.) =>
=> zatrzymanie Fe w ukł. siat.-śródbł. [spadek
stęż.Fe] +/- zahamowanie wydzielania EPO =>
=> zab. proliferacji i różnicowania kom.
erytroidalnych, skrócenie przeżycia Ery =>
=> niedokrwistość chor. przewlekłych

Objawy

- Obj. niedokrwistości + obj. chor. podstawowej
- niedokrwistość normocytowa/ mikrocytowa
normobarwliwa, niska retikulocytoza, Fe: N/-, TIBC:
N/ +, ferrytyna: N/ +

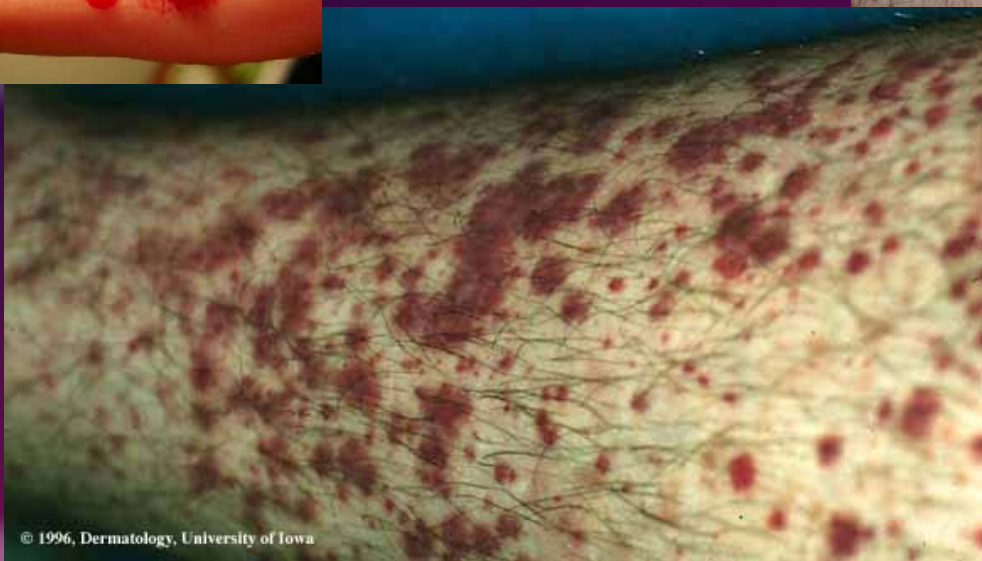
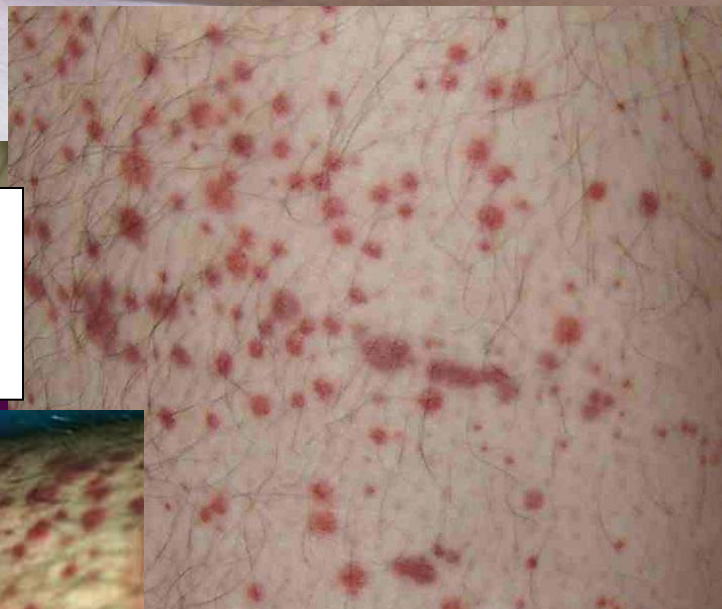
Niedokrwistość chorób przewlekłych

Różnicowanie

- wykluczenie innych przyczyn niedokrwistości, zwł. niedoboru Fe

Leczenie

- chor. podstawowa i jej powikłania
- EPO 150 j./ kg mc. 3x w tyg (zwł. niewyd. nerek, szpiczak plazmocytowy)





powierzchnowa
polimorficzna
plamica, niekiedy
„dramatyczne”
wylewy podskórne;
brak zaburzeń układu
krzepnięcia i
małopłytkowości;
łagodna skaza
krwotoczna
wywołana kruchością
naczyń
w atroficznej skórze
u osób starszych

Purpura senilis

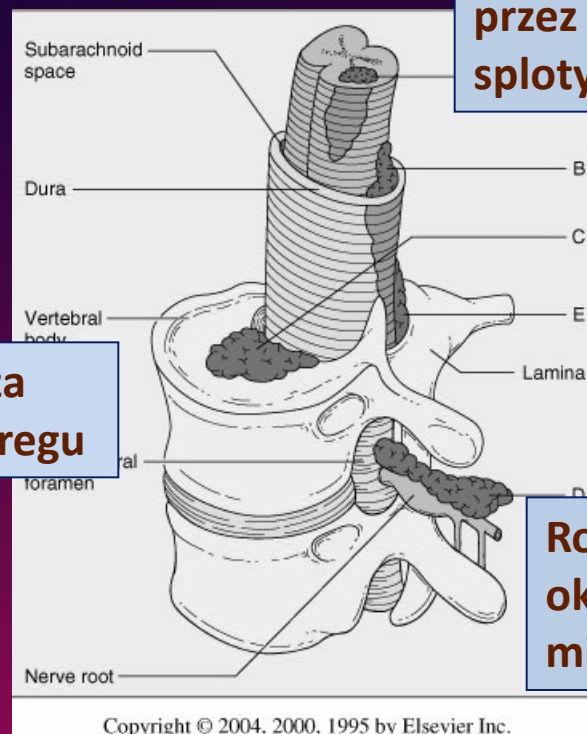
Chory ze szpiczakiem - wskazania do hospitalizacji

- Białko całkowite monoklonalne > 10,0 g/l
- Ból kostny
 - Hiperkalcemia u chorego z npl
- Ryzyko:
 - Zespół nadlepkości – zab. mikrokrazenia, niewydolność narządowa
 - Bóle brzucha, nudności, wymioty, zaparcia
 - Niewydolność nerek ostra/przewlekła
 - Śpiączka hiperkalcemiczna
 - Złamanie patologiczne kręgosłupa, porażenia
 - Zatrzymanie krążenia

ZESPÓŁ UCISKU RDZENIA



**Rozrost guza
w trzonie kręgu**



**Rozsiew npl
przez przedkrzyżowe
sploty żyłne**

**Rozrost guza przez
okienka
miedzykręgowe**

ZESPÓŁ UCISKU RDZENIA

- Należy zwrócić uwagę na obecność objawów prodromalnych (bóle pleców)
- Zatrzymanie moczu i/lub stolca w paraparezie => złe rokowanie
- Rozpoznanie na podstawie badania neurologicznego
- Badania RTG, TK, MRI służą zlokalizowaniu miejsca ucisku oraz zakresu ucisku

» => neurochirurg „*cito* !”

HIPERKALCEMIA

- 10-20% chorych
- szpiczak plazmocytowy, rak płuca, piersi, prostaty
- patomechanizm: humoralny i komórkowy
- objawy wielonarządowe, nieswoiste

Przewód pokarmowy	OUN	Objawy ogólne	Układ krążenia	Nerki
Bóle brzucha Nudności Uporczywe zaparcia Niedrożność Objawy zapalenia trzustki	Osłabienie Senność Hipotonia Osłabienie mięśni Zaburzenia psychiczne Śpiączka	Odwodnienie Brak łaknienia Nadmierne pragnienie Świąd skóry Ubytek wagi	Bradykardia Skrócenie QT Wydłużenie PR Niemiaryowość	Wielomocz

HIPERKALCEMIA

Leczenie fazy ostrej:

- nawodnienie
 - furosemid
 - bisfosfoniany i.v.
 - kortykosteroidy
 - kalcytonina, mitramycyna
 - zapobieganie nawrotom
- => chemioterapia

Leczenie przewlekłe:

- leczenie ch. podstawowej
- unikanie hipowolemii
- bisfosfoniany
- kortykosteroidy

Chory w czasie/ wczesnie po chemioterapii

- Zespół ostrego rozpadu guza nowotworowego
- Ryzyko:
 - Ostra niewydolność nerek
 - Hiperkaliemia => NZK

Nagły masywny rozpad komórek nowotworowych

potas

puryny

fosforany

hiperkaliemia

hiperurykemia

kwasica metaboliczna

hiperfosfatemia

kryształy kwasu
moczowego

fosforany wapnia

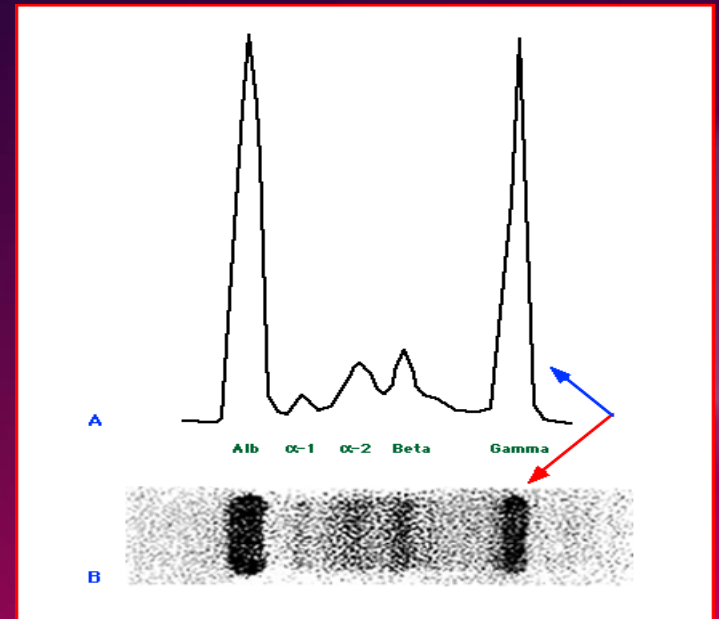
hipokalcemia

ostra niewydolność
nerek

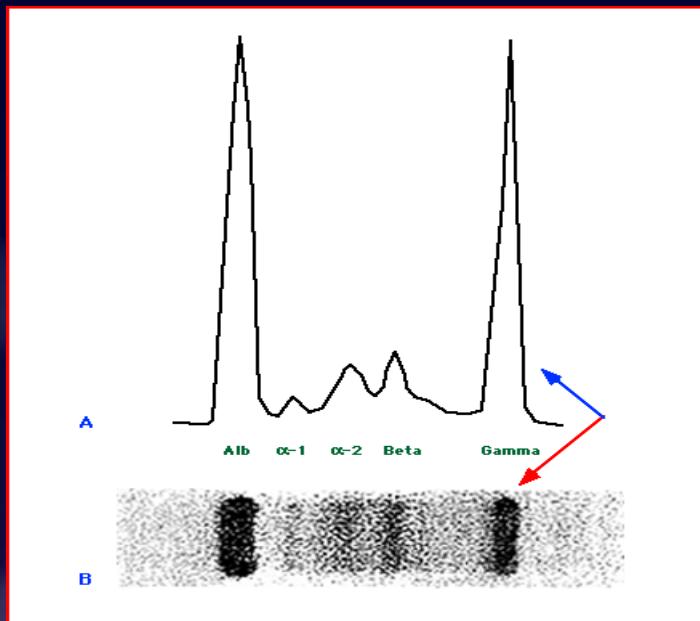
Ca²⁺



CRAB



Monoclonal gammopathy Panel B: A dense, localized band (red arrow) representing a monoclonal protein of gamma mobility is seen on serum protein electrophoresis on agarose gel (anode on left). Panel A: Densitometer tracing of these findings reveals a tall, narrow-based peak (blue arrow) of gamma mobility and a reduction in the normal polyclonal gamma band. The monoclonal band has a densitometric appearance similar to that of albumin (alb), and has been likened to a church spire.



Monoclonal gammopathy Panel B: A dense, localized band (red arrow) representing a monoclonal protein of gamma mobility is seen on serum protein electrophoresis on agarose gel (anode on left). Panel A: Densitometer tracing of these findings reveals a tall, narrow-based peak (blue arrow) of gamma mobility and a reduction in the normal polyclonal gamma band. The monoclonal band has a densitometric appearance similar to that of albumin (alb), and has been likened to a church spire.

C R A B

