

Szpiczak plazmocytowy

Krzysztof Giannopoulos

Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Limfoproliferacje – zachorowania

Rozpoznanie wg ICD-10	%
Przewlekła białaczka limfocytowa / chłoniak z małych limfocytów B	26%
Chłoniak rozlany z dużych komórek B	23%
Szpiczak plazmocytowy	18%
Chłoniak Hodgkina	12%
Chłoniak grudkowy	5%
Chłoniak z obwodowych komórek T	3%
Inne i nieokreślone	11%

Kto najczęściej stawia podejrzenie szpiczaka plazmocytoowego?

- Lekarze rodzinni
 - Ortopedzi
 - Nefrolodzy
 - Neurologodzy
 - Okuliści
- dermatolodzy, kardiologodzy, ginekologodzy

Najczęstsze kliniczne objawy szpiczaka plazmocytoowego:

- bóle kostne, złamania patologiczne, zmiany osteolityczne lub osteoporoza (80%)
- zespół nadlepkości (76%)
- niedokrwistość (72%)
- osłabienie i zmęczenie (32%)
- niewydolność nerek (19%)
- utrata ciężaru ciała (24%)
- Infekcje (20-30%)

Najczęstsze laboratoryjne objawy szpiczaka plazmocytoowego:

- **podwyższone OB (>80%)**
- **białkomocz (80%)**
- **niedokrwistość normocytowa (72%)**
- podwyższone stężenie kreatyniny (48%)
- hiperkalcemia (13%)
- kalciuria

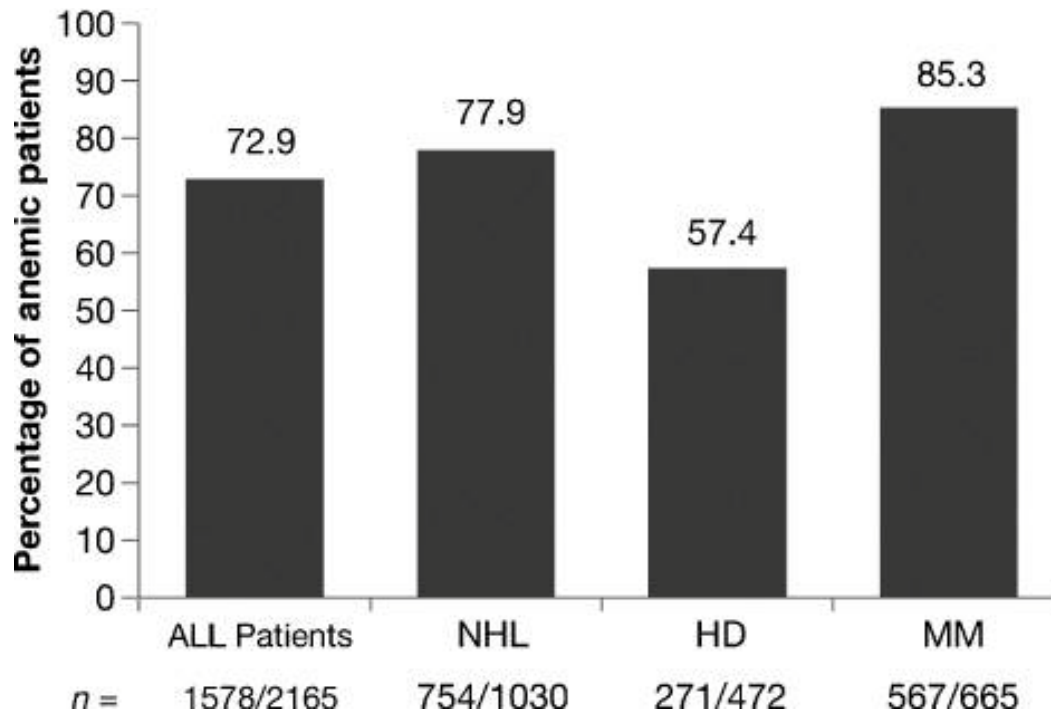
Szpiczak plazmocytowy

- objawy choroby kostnej



- Zmiany osteolityczne 66%
- Złamania patologiczne 26%
- Złamania kompresyjne 22%
- Osteoporoza 23%
- Osteoskleroz 0,5 %
- (POEMS - **P**olineuropatia, **O**rganomegalia, **E**ndokrynopatia, **g**ammapatia **M**onoklonalna oraz zmiany **S**kórne)
- brak 21%

Częstość występowania niedokrwistości w nowotworach hematologicznych wg ECAS



Przyczyny niedokrwistości u chorych na szpiczaka

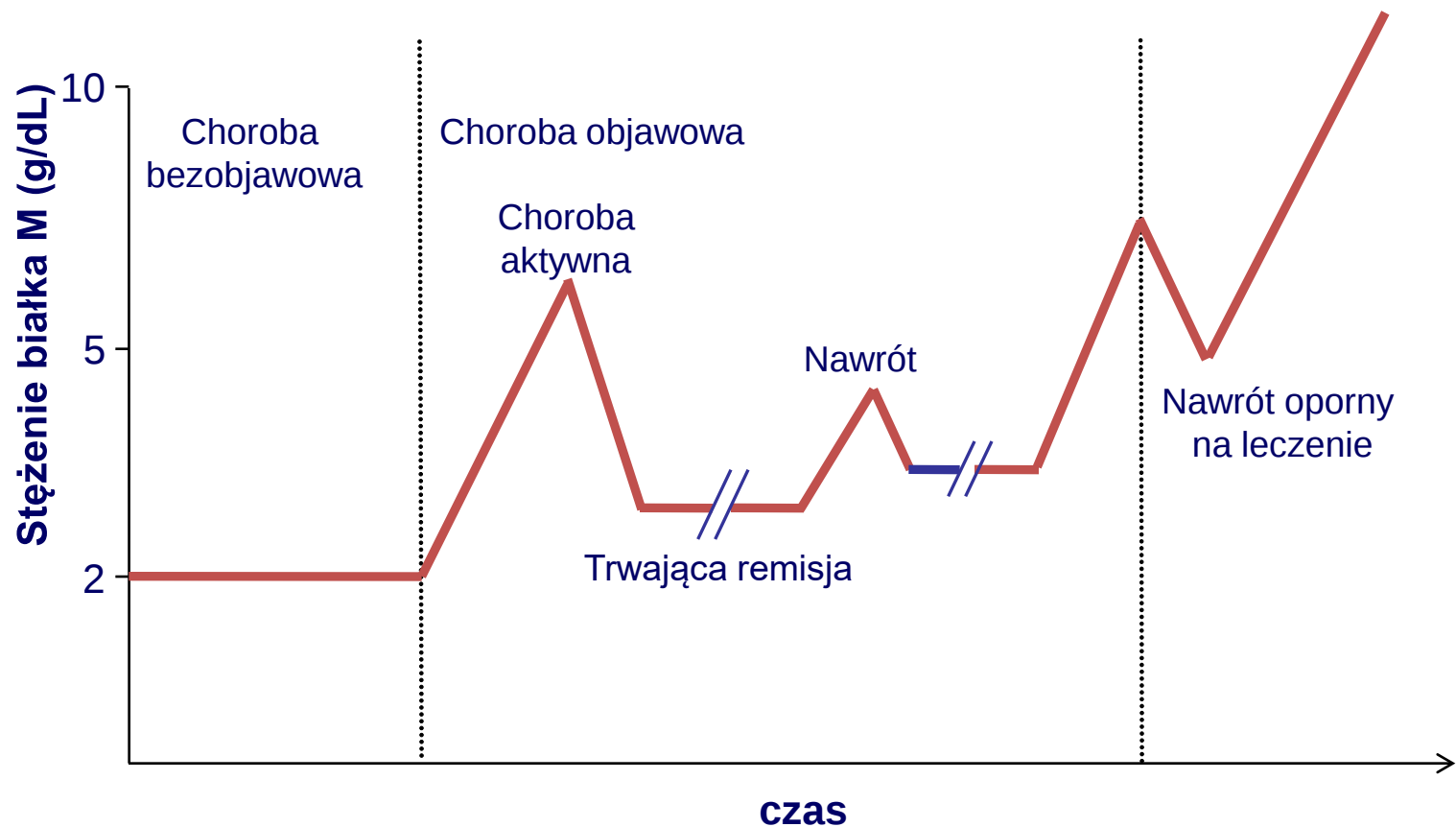


Dyskrazje plazmocytowe - klasyfikacje

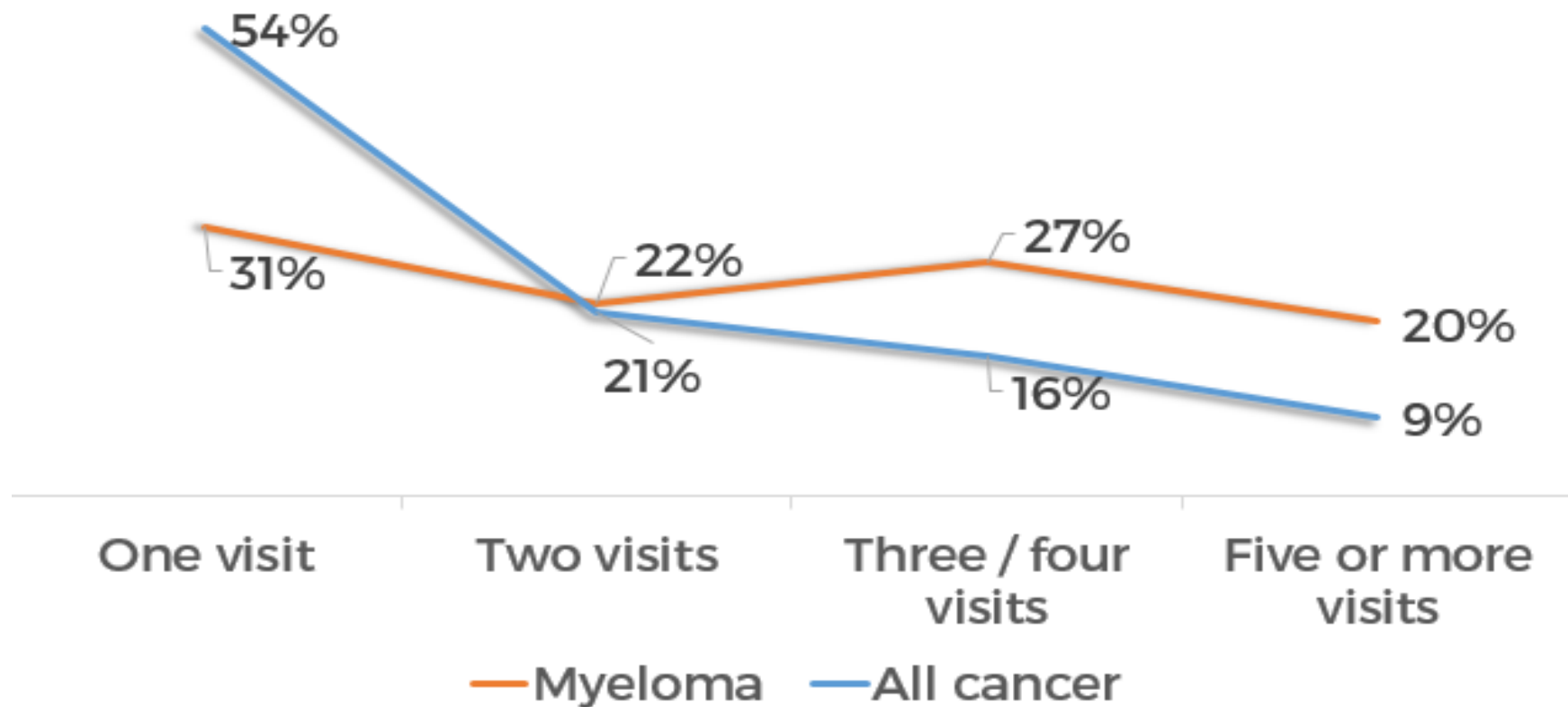
MGUS	Szpiczak bezobjawowy	Szpiczak objawowy	Szpiczak odosobniony
Białko monoklonalne < 30 g/l	Białko monoklonalne ≥ 30 g/l	Obecne białko monoklonalne w surowicy i/lub moczu ^{††}	Odosobniony naciek tkanek miękkich lub kości klonalnymi plazmocydami
ORAZ Odsetek klonalnych plazmocytów w szpiku < 10% lub niewielkie nacieczenie w trepanobiopsji [†]	LUB Odsetek klonalnych plazmocytów w szpiku $\geq 10\%$	ORAZ Obecne klonalne plazmocyty w szpiku lub biopsji tankowej	ORAZ • Brak nacieku szpiku • Prawidłowe badania obrazowe (poza miejscem pierwotnego nacieku) ^{†††}
Brak CRAB	Brak CRAB	CRAB	Brak CRAB

gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu (MGUS)	szpiczak plazmatyczno-komórkowy	guz plazmatyczno-komórkowy	choroby z odkładania immunoglobulin	szpiczak z osteosklerozą (zespół POEMS)
	• szpiczak bezobjawowy (tłący) • <u>szpiczak niewydzielający</u> • białaczka plazmatyczno-komórkowa	• izolowany szpiczak kości • pozakostny (pozaszpikowy) - guz plazmatyczno-komórkowy	• amyloidozą pierwotną • <u>choroby łańcuchów lekkich i łańcuchów ciężkich</u>	

Model przebiegu szpiczaka plazmocytoowego

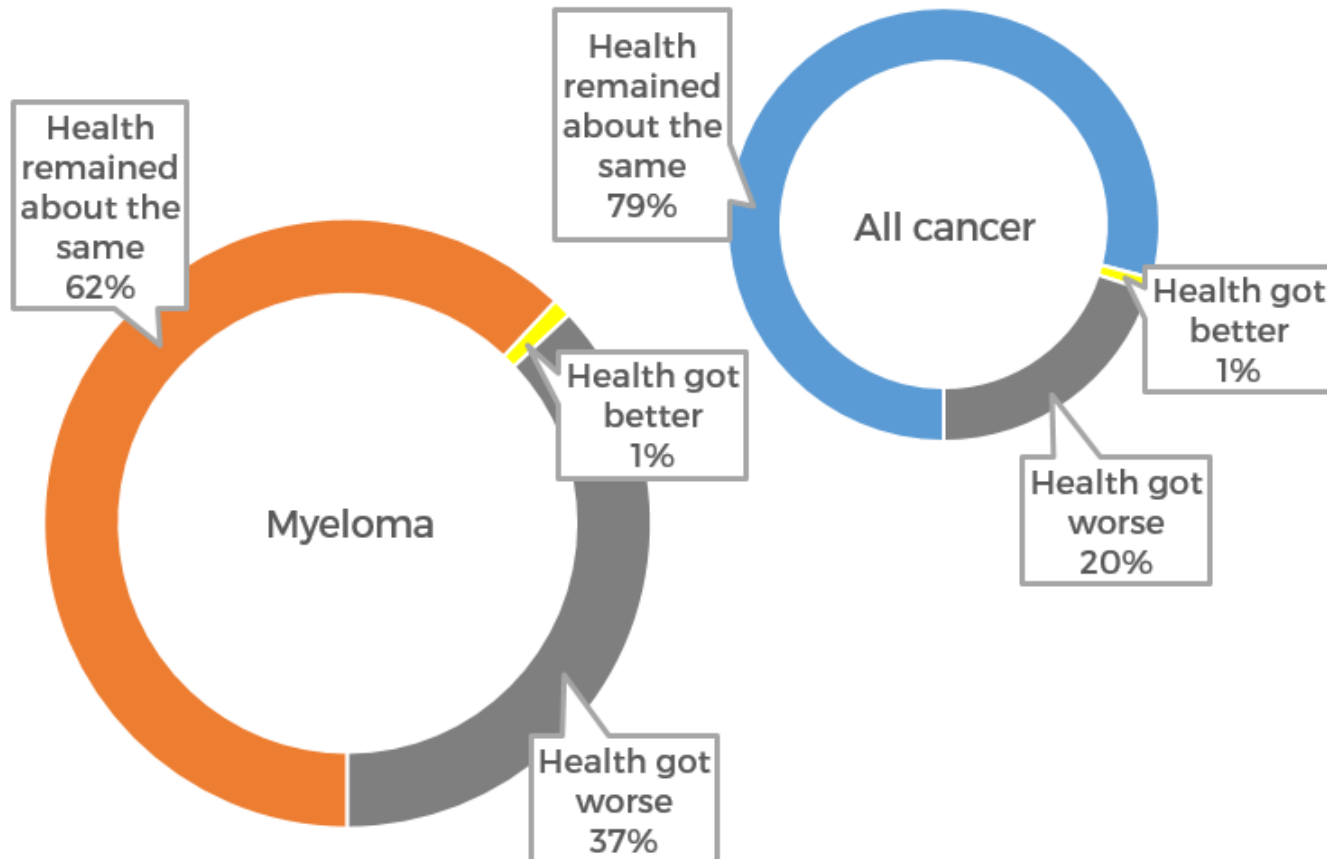


Podjęcie decyzji jest stawiane później niż innych chorób nowotworowych – liczba wizyt u lekarza rodzinnego



Podejrzenie szpiczaka jest stawiane później niż innych chorób nowotworowych – wpływ na stan zdrowia

What was the impact on your health during this time?



Baza szpitalna



ZAKRES DANYCH

odpowiedzi dotyczące wywiadu, parametrów morfologicznych oraz wyników dla immunofiksacji

WŁĄCZONE OŚRODKI

8 WYZNACZONYCH OŚRODKÓW

z Krakowa, Lublina, Poznania, Warszawy oraz Wrocławia



POPULACJA

aktualnie leczeni pacjenci z poszczególnych ośrodków
łącznie **605 PACJENTÓW**

Analiza statystyczna badania retrospektywnego

ETAP I – WYWIAD + BADANIA DODATKOWE

- Przeliczono liczbę pozytywnie udzielonych odpowiedzi wśród odpowiedzi uzupełnionych dla poszczególnych parametrów. W oparciu o uzyskane wyniki wyznaczono pytania, dla których pozytywne odpowiedzi wystąpiły u największej liczby pacjentów w bazie.
- Na podstawie wyznaczonego punktu odcięcia – **20% pacjentów** (z pozytywną odpowiedzią na pytania) w bazie uzyskano 8 pytań.

ANALIZA ODPOWIEDZI UDZIELANYCH W WYWIADZIE		
KOLEJNOŚĆ	PYTANIE	% PACJENTÓW Z POZYTYWNA ODPOWIEDZIĄ
1	Dolegliwości bólowe kośćca	70,6
2	Zmiany osteolityczne	61,7
3	Oslabienie	56,9
4	Białkomocz	45,4
5	Złamania	27,4
6	Złamania patologiczne	26,8
7	Złamania kompresyjne	24,2
8	Choroba nowotworowa u krewnych 1. stopnia	20,8
9	Utrata masy ciała (10%)	16,9
10	Częste infekcje (≥2 w ciągu roku wymagające antybiotykoterapii)	12,7
11	Transfuzje KKCz	12,6
12	Częste infekcje (≥5 w ciągu roku wymagające antybiotykoterapii)	1,7
13	MGUS u krewnych 1. lub 2.stopnia	1,4
14	Transfuzje KKP	1,2

Analiza statystyczna została skorygowana o **aktualną wiedzę kliniczną**.

parametr „złamania” usunięto za powodu zbyt ogólnej definicji; odpowiedzi pozytywne pokrywały się z odpowiedziami dla parametrów „złamania patologiczne” oraz „złamania kompresyjne”

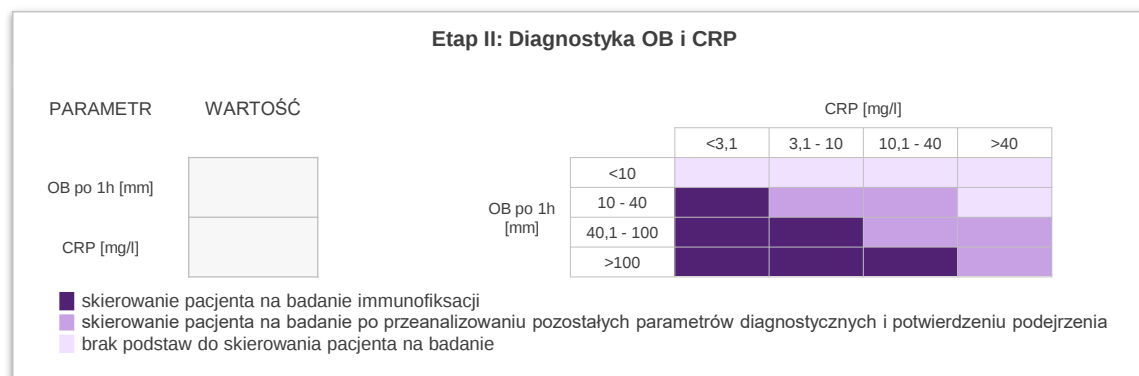
parametry „złamania patologiczne” oraz „złamania kompresyjne” zostały połączone w jeden parametr; ze względu na pokrywanie się pozytywnych odpowiedzi

parametr „Choroba nowotworowa u krewnych 1. stopnia” usunięto w oparciu o wiedzę ekspertów klinicznych

Analiza statystyczna badania retrospektywnego

ETAP II – OB i CRP

- Badanie retrospektywne przeprowadzone wśród chorych na SzP wykazało **silną korelację pomiędzy wysokim wynikiem OB, a CRP w normie.**
- W związku z powyższym właśnie te parametry zostały wzięte pod uwagę w kolejnym etapie badania.
- Przedziały wyznaczono na podstawie „odległości” od wartości referencyjnych.



- Pacjenci, których wyniki znajdują się w **najciemniejszej części wykresu otrzymują skierowanie na badanie immunofiksacji (III Etap badania).**
- Pacjenci, których wyniki znajdują się w **środkowej części wykresu powinni zostać poddani ponownemu przeanalizowaniu pozostałych parametrów diagnostycznych**, a w razie potwierdzenia podejrzenia SzP skierowani na badanie immunofiksacji.
- U pacjentów, których wyniki znajdują się w **najjaśniejszej części wykresu brak jest podstaw do skierowania** na pogłębione badanie diagnostyczne.

KALKULATOR DIAGNOSTYCZNY — badanie pilotażowe w POZ

KALKULATOR DIAGNOSTYCZNY

Etap I: Wywiad + badania dodatkowe

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

jako „X” oznaczone zostały odpowiedzi wybrane przez badacza

wynikiem punktowym dla danego parametru jest iloczyn punktów udzielonych za odpowiedź oraz przypisanej im wagi

PARAMETR	WARTOŚĆ	PRZEDZIAŁ [g/dl]	PUNKTY	WAGA MCV [fl]	WYNIK
Hemoglobina (Hgb) [g/dl]	8,9	<6,5 6,5 - 10 10,1 - 12 >12 (norma)	2 1 0,5 0	80-100 <80 lub >100	x 2 x 1
MCV [fl]	94				
Stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]	1,2	>2,0 1,3 - 2,0 <1,3 (norma)	1 0,5 0	x 1	
Suma punktów – Badania dodatkowe					2
Suma punktów – Wywiad + badania dodatkowe					6

wartości poszczególnych parametrów uzupełnione przez badacza

punkty odpowiadające przedziałowi wartości w którym znajduje się wpisana wartość

suma punktów uzyskana dla wywiadu i badań dodatkowych

Brak podstaw do skierowania pacjenta do Etapu II

4 pkt

Etap II: Diagnostyka OB i CRP

wynik ≥ 4 oznacza zakwalifikowanie pacjenta do drugiego etapu badania

PARAMETR WARTOŚĆ

OB po 1h [mm]	84
CRP [mg/l]	8,2

- 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 II: Diagnostyka OB i CRP

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

wynik dla odpowiednich przedziałów, w których znajdują się wpisane wartości

Etap III: Immunofiksacja

obecność białka monoklonalnego = podejrzenie szpiczaka plazmocytozy

SKIEROWANIE DO PORADNI HEMATOONKOLOGICZNEJ

Jeżeli w surowicy krwi obecność białka monoklonalnego, wówczas pacjent zostaje skierowany do poradni hematologicznej.

wartości dla parametrów OB i CRP

Badanie pilotażowe POZ – WŁĄCZONE OŚRODKI (BADACZE)



CZAS ROZPOCZĘCIA

MAJ 2017

OŚRODKI

38 OŚRODKÓW



woj. mazowieckie - 1

woj. podkarpackie - 9

woj. małopolskie - 11

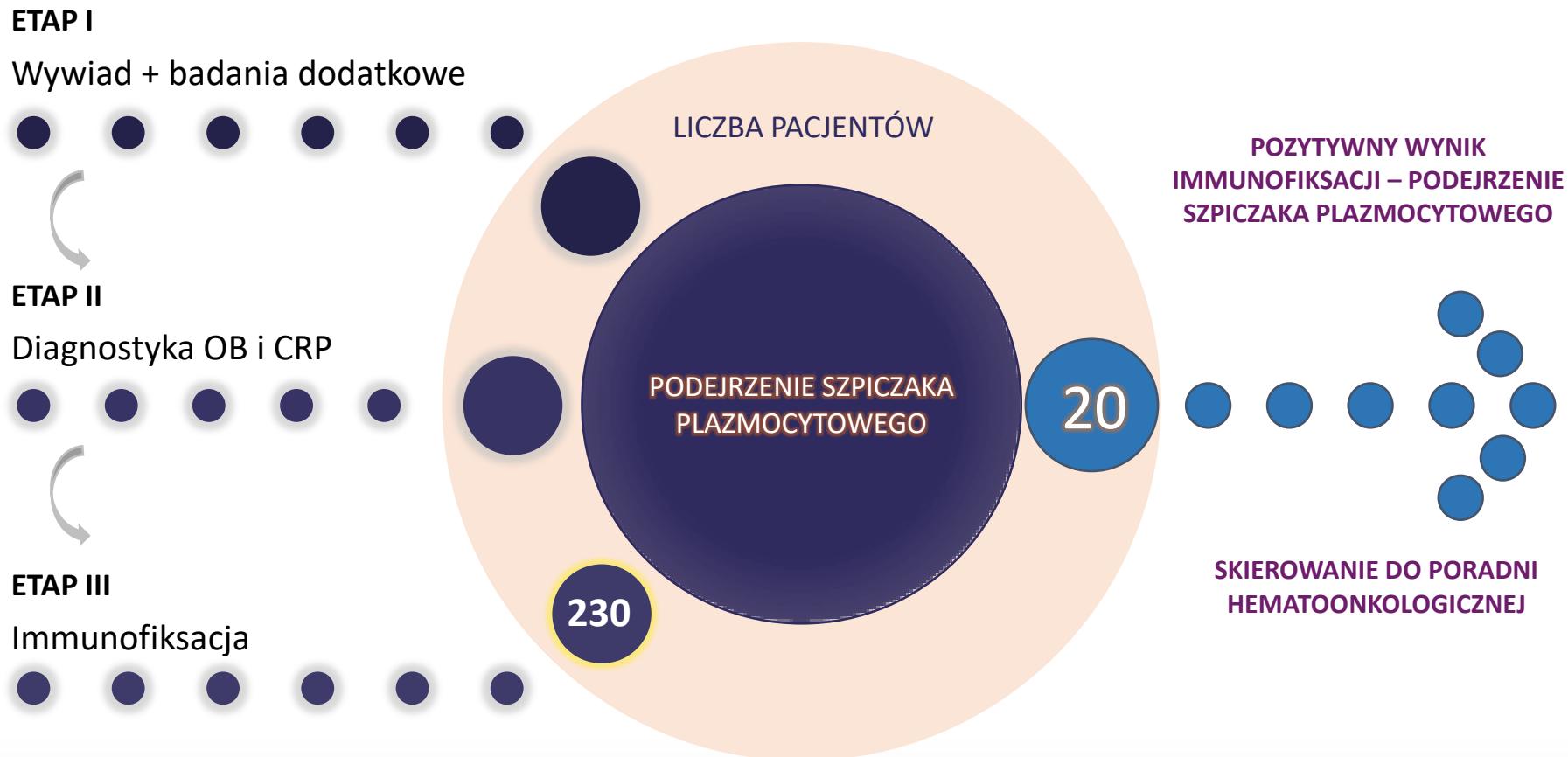
woj. lubelskie - 17



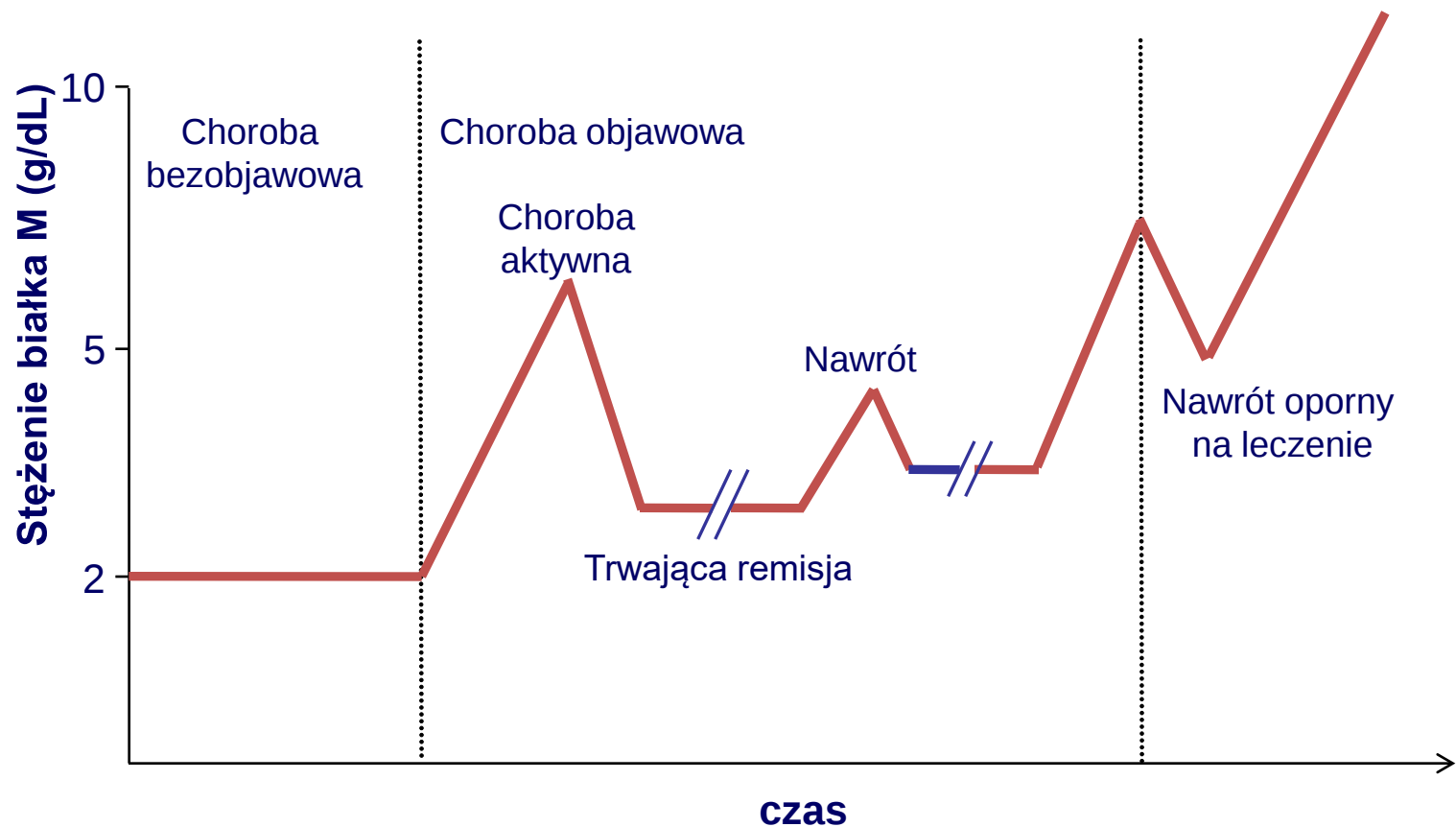
BADACZE

OK. 140 LEKARZY POZ

Wyniki śródterminowe – POPULACJA



Model przebiegu szpiczaka plazmocytoowego



Objawowy szpiczak plazmocytowy

-objawy narządowe CRAB -> SLIM-CRAB

- Hiperkalcemia (**C**alcium) Skorygowane stężenie wapnia w surowicy $> 0,25 \text{ mmol/l}$ powyżej górnej granicy wartości referencyjnej lub $> 2,75 \text{ mmol/l}$
- Niewydolność nerek (**R**enal insufficiency) Stężenie kreatyniny w surowicy $> 173 \text{ mmol/l}$ (2 mg/dl)
- Niedokrwistość (**A**nemia) Stężenie hemoglobiny 2 g/dl poniżej dolnej wartości referencyjnej lub $< 10 \text{ g/dl}$
- Zmiany kostne (**B**ones) Ogniska osteolityczne, osteoporoza ze złamaniami kompresyjnymi

Inne Nawracające infekcje bakteryjne (>2 w ciągu ostatnich 12 miesięcy), zespół nadlepkości, amyloidoz

Objawowy szpiczak plazmocytowy



Myeloma-Defining Events*

New Criteria

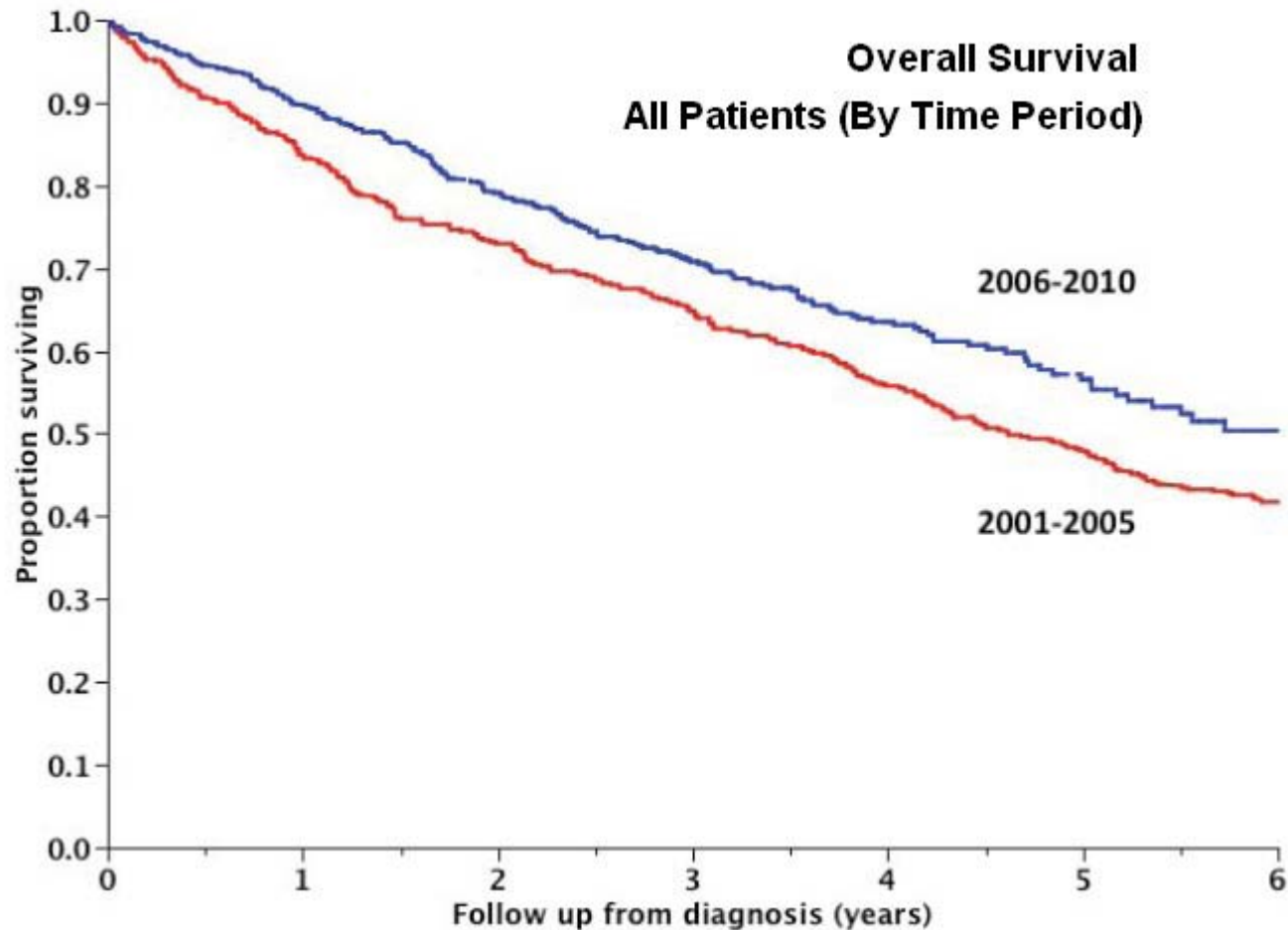
Creatinine clearance	< 40 ml/min
Bone marrow plasma cells	≥ 60%
Serum Free:light ratio	≥ 100

Imaging evidence of active disease

- 
- >1 focal lesion on MRI
 - Positive PET and/or CT
 - Lesions >5mm on WB LD CT



Poprawa przeżycia chorych na szpiczaka



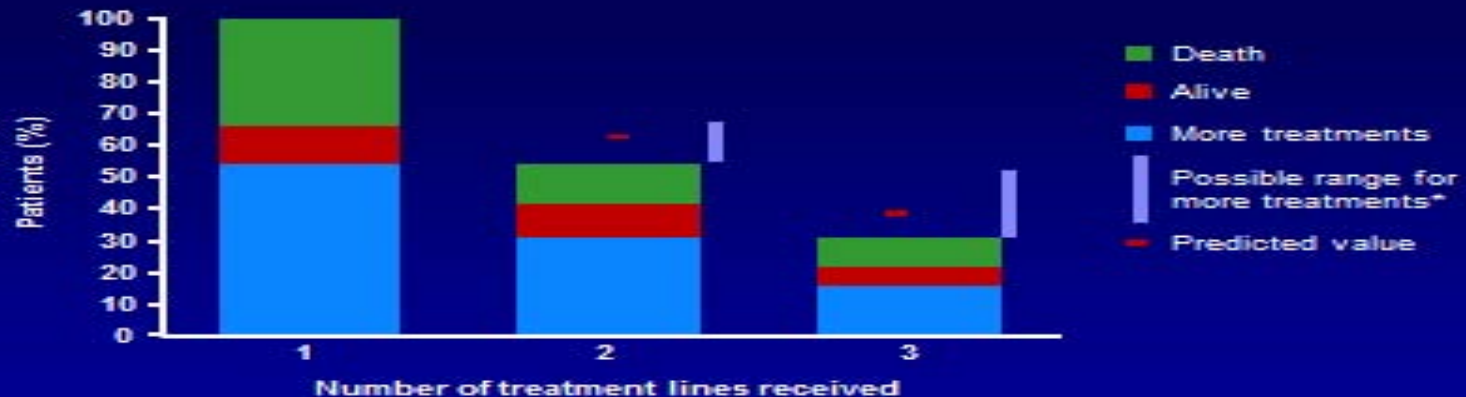
Nowe leki i bardzo nowe leki w leczeniu chorych na szpiczaka

- Talidomid
- Bortezomib
- Lenalidomid

- Pomalidomid –EMA 2013
- Karfizomib – EMA 2015
- Iksazomib – FDA 2015
- Panobinostat – EMA 2015
- Daratumumab – FDA 2015
- Elotuzumab – EMA 2016

Powyżej 30% chorych na szpiczaka nie otrzyma leczenia 2. rzutu

A large number of elderly patients receive only one line of treatment



- Many transplant non-eligible patients do not reach second-line treatment
- Upfront use of new drugs is therefore better than waiting until later lines of treatment

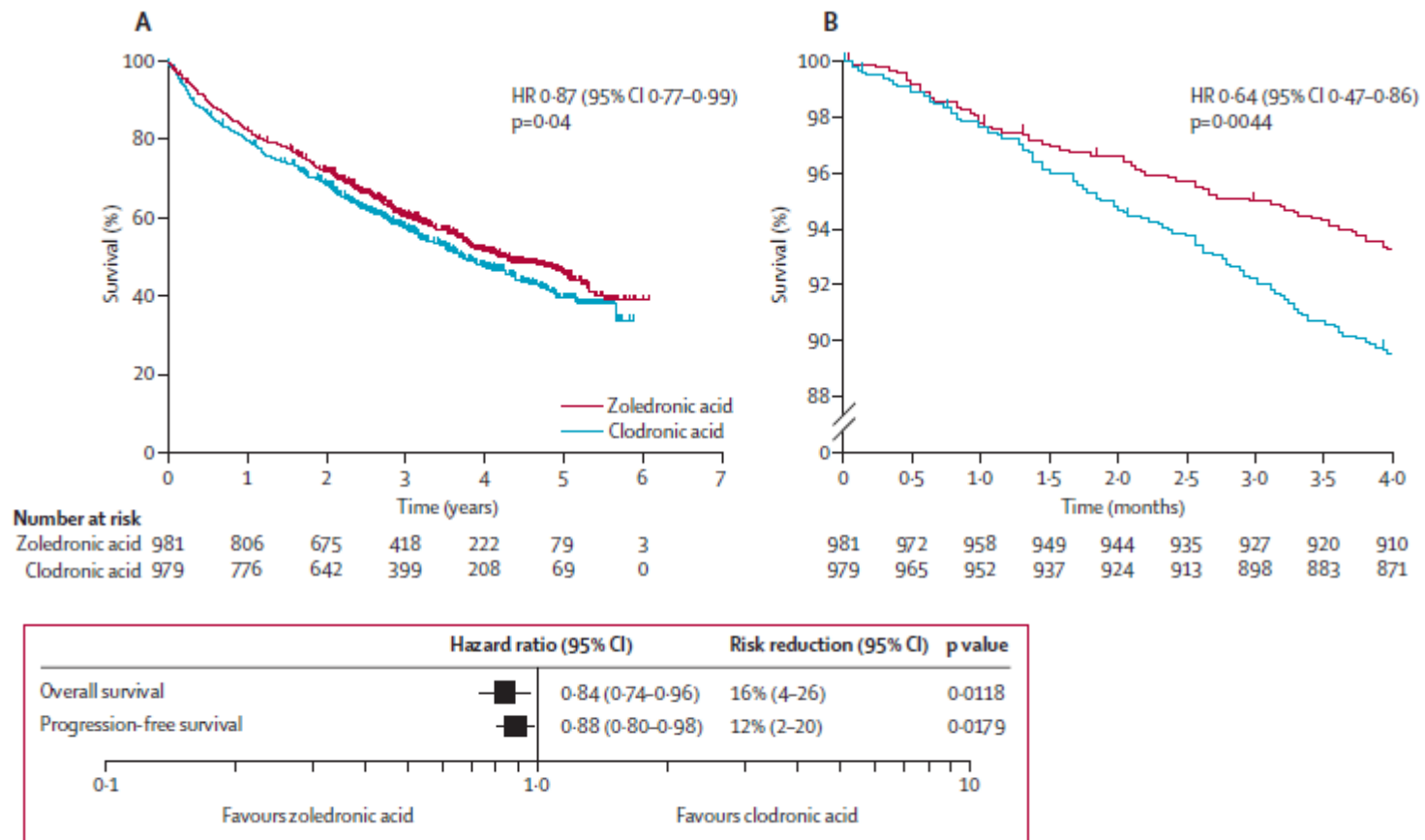
* Possible range for more treatment assumes all censored patients would live to receive more treatment or die and receive no more treatment. Assumed constant mortality rate in each treatment line.

Liwing J, et al. *Br J Haematol*. 2014;164:684-93.

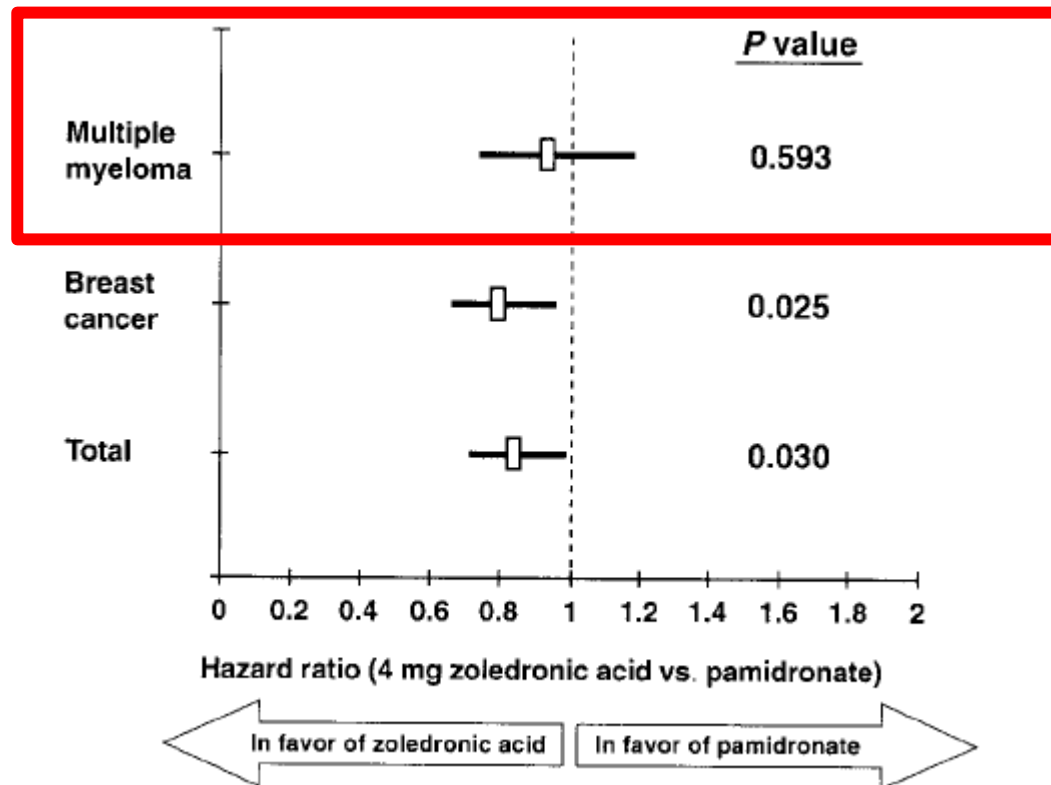
Leczenie choroby kostnej

- Dwufosfoniany
(kłodronian < pamidronian < zoledronian)
leczenie w czasie indukcji i nawrotu
- Radioterapia miejscowa
- Leczenie ortopedyczne

Zoledronian może wydłużać całkowite przeżycie u chorych na szpiczaka



Pamidronian i zoledronian są równie skuteczne w leczeniu choroby kostnej u chorych na szpiczaka



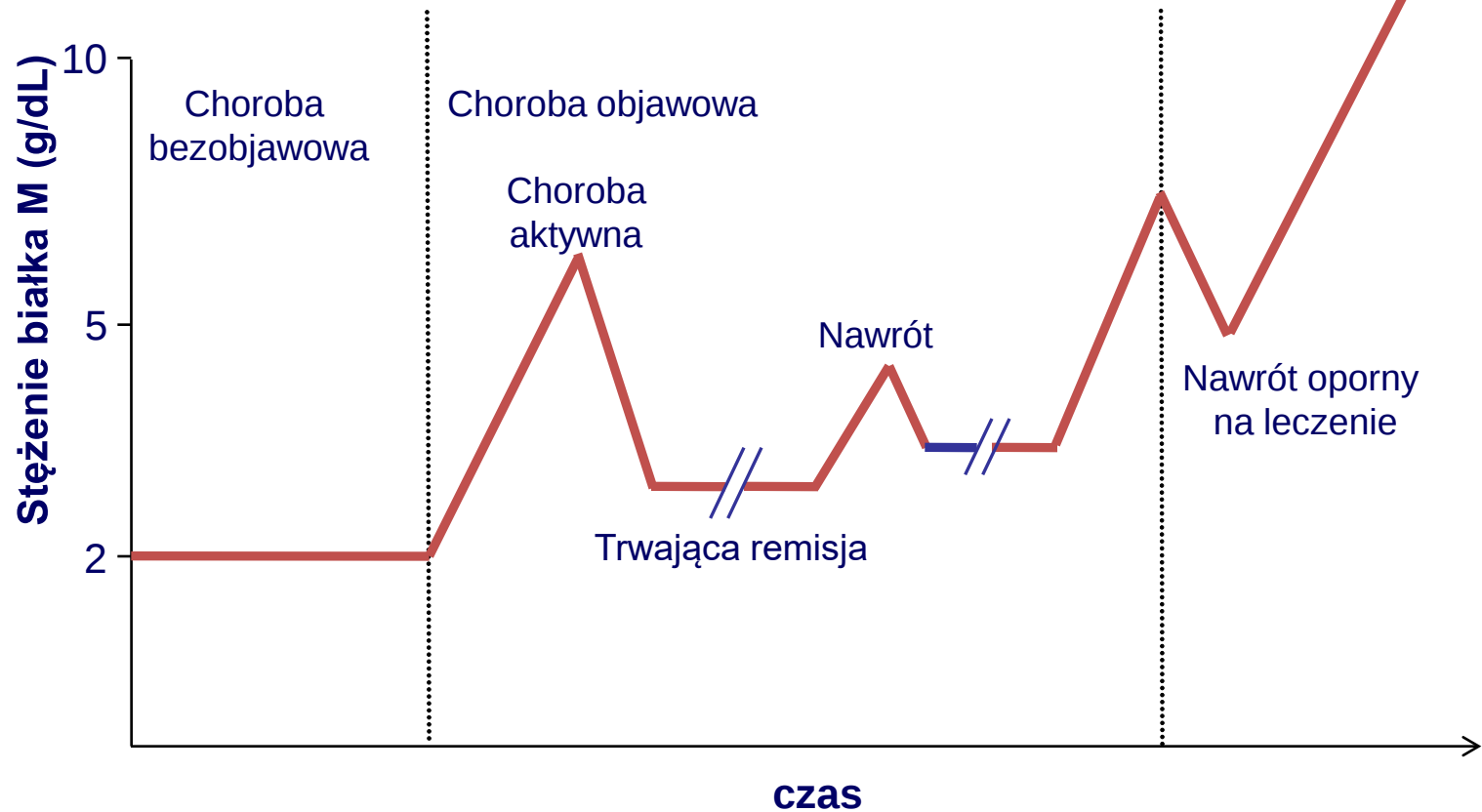
Dawkowanie bisfosfonianów w zależności od czynności nerek

Klirens kreatyniny (ml/min)	Klodronian (1600 mg)
>60	100%
30–60	100%
10–30	50%
<10	przeciwwskazany
Klirens kreatyniny (ml/min)	Zoledronian (mg)
>60	100%
30–60	100%
10–30	przeciwwskazany
<10	przeciwwskazany
Klirens kreatyniny (ml/min)	Pamidronian (90 mg w 2-4h wlewie)
>60	100%
30–60	100% (90 mg w 4h wlewie)
10–30	30mg w 2-4h wlewie
<10	30mg w 4h wlewie

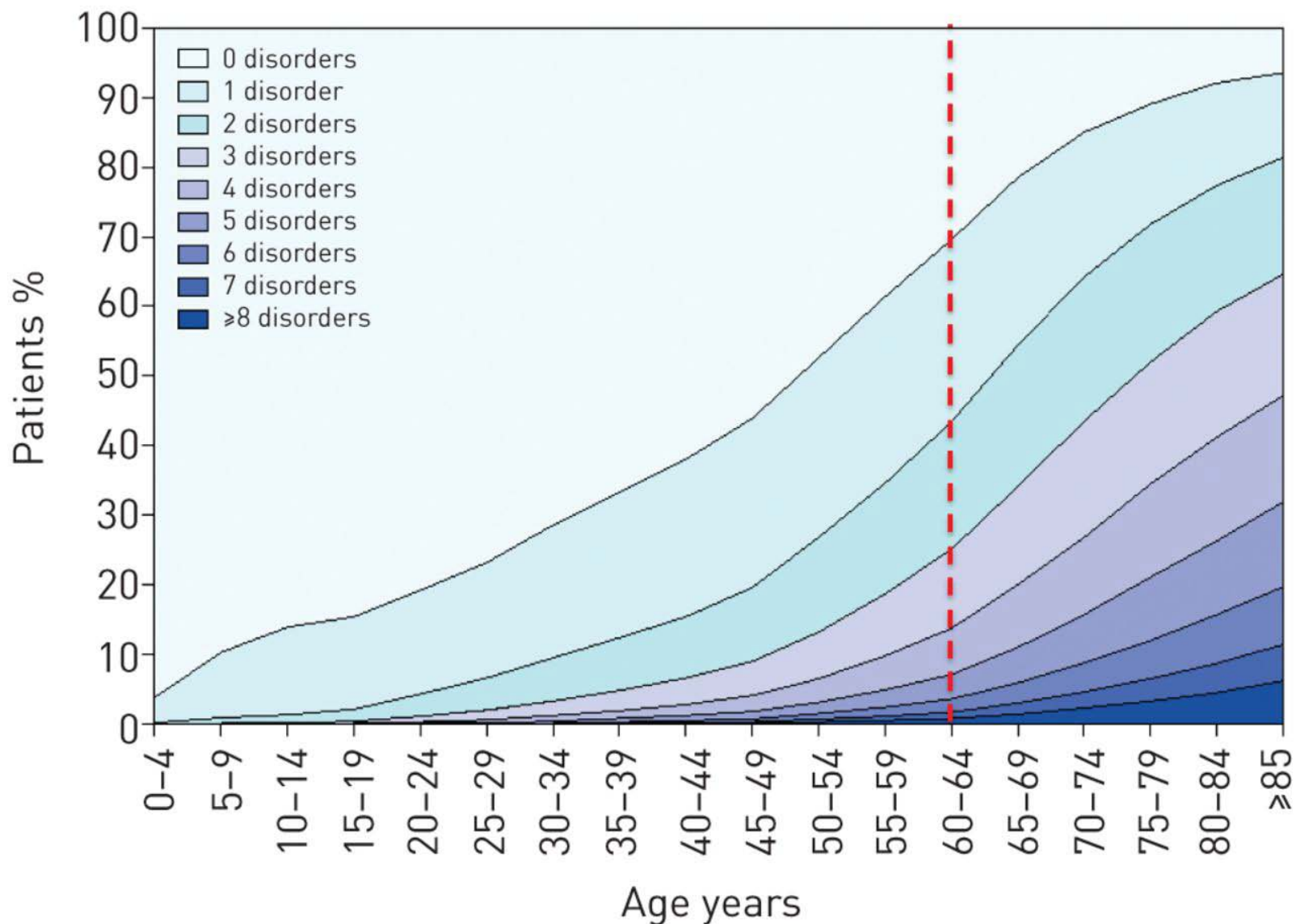
*Morgan GJ et al. Lancet 2010, 376, 1989–1999.

**Henry DH et al. J Clin Oncol. 2011; 29:1125-32.

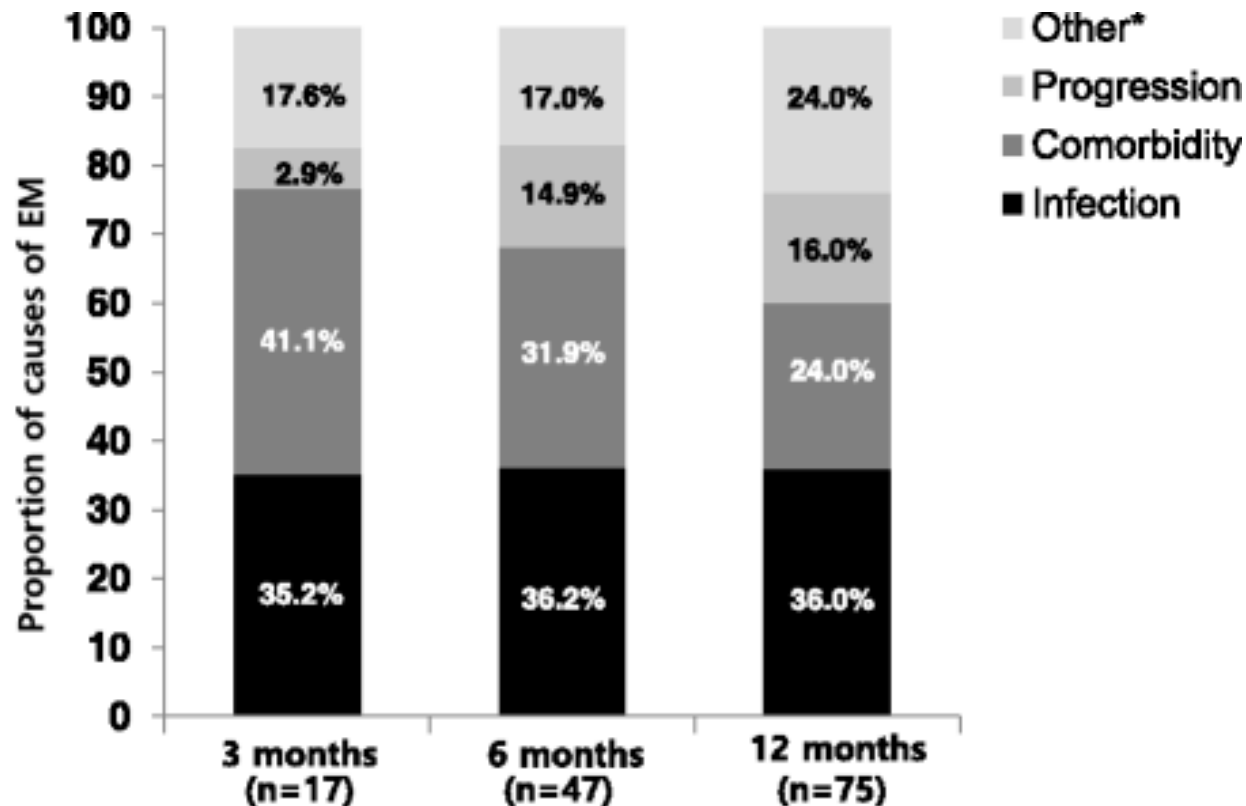
Model przebiegu szpiczaka plazmocytoowego



Liczba chorób towarzyszących zwiększa się wraz z wiekiem



Przyczyny wczesnych zgonów chorych na szpiczaka plazmocytoowego



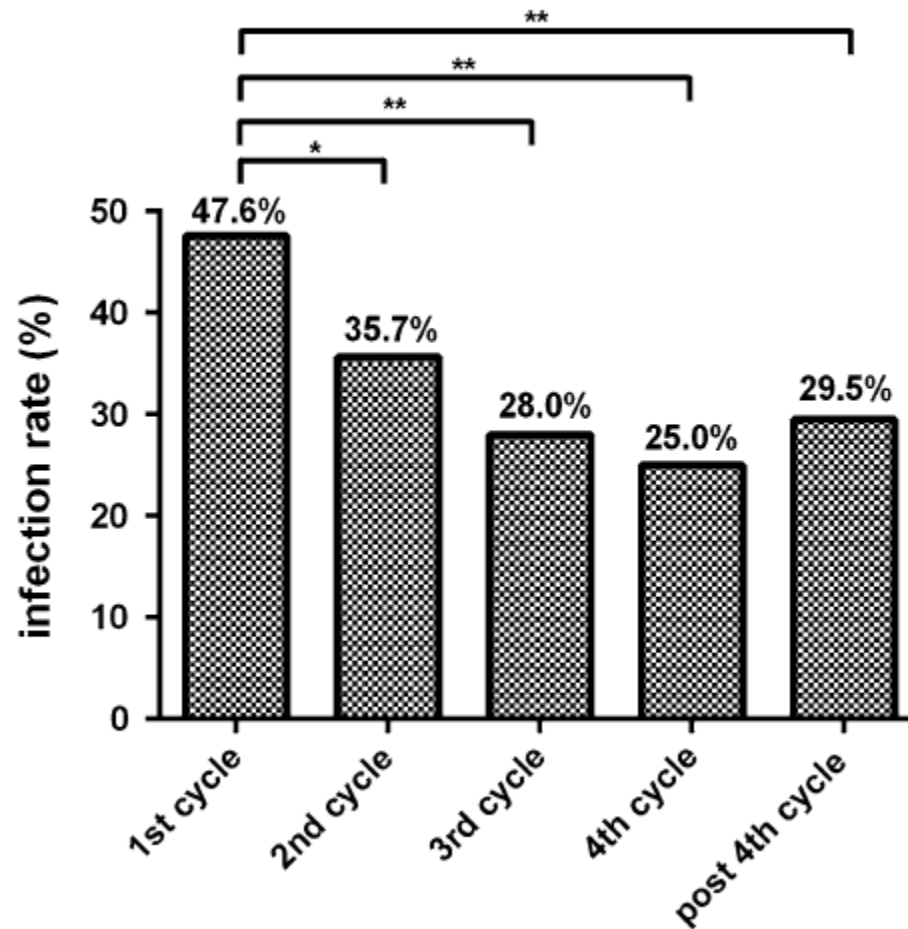
*Other causes included cerebral hemorrhage, liver failure of unknown cause, sudden cardiac death, and unknown.

Częstsze infekcje poprzedzają rozpoznanie szpiczaka plazmocytoowego

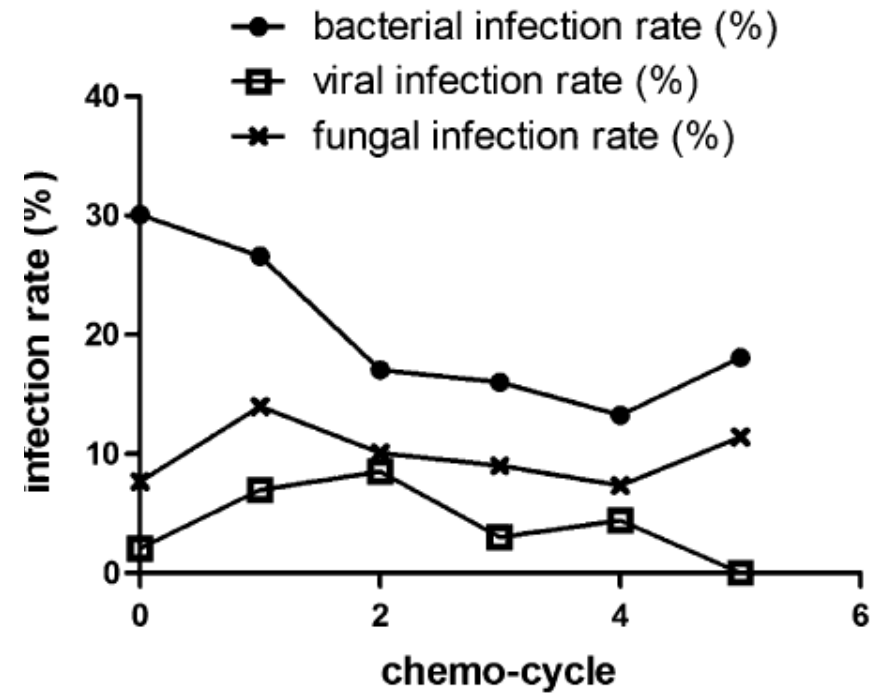
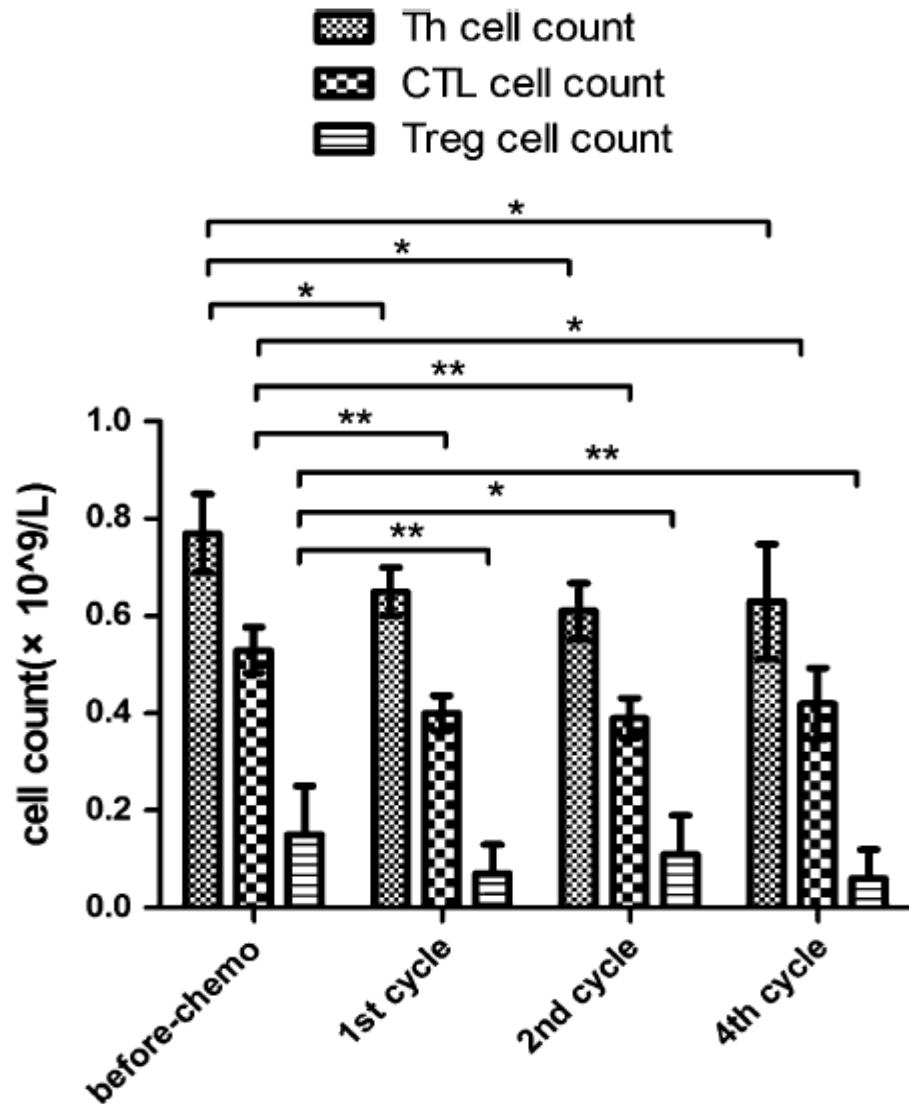
Table 2. Associations between community-acquired infections and subsequent risk of multiple myeloma

Infection	Controls no. (%)	MM cases No. (%)	OR (95% CI) ¹	<i>p</i> value
Respiratory tract infections				
Bronchitis	45,215 (22.6)	3,878 (25.3)	1.14 (1.09–1.18) ²	<0.001
Influenza	14,726 (7.4)	1,335 (8.7)	1.18 (1.11–1.25) ²	<0.001
Laryngitis	6,584 (3.3)	544 (3.6)	1.05 (0.96–1.15)	0.32
Pharyngitis	22,472 (11.2)	1,805 (11.8)	1.03 (0.98–1.09)	0.26
Pneumonia	30,201 (15.1)	2,859 (18.7)	1.27 (1.21–1.33) ²	<0.001
Sinusitis	36,249 (18.1)	3,160 (20.6)	1.15 (1.10–1.20) ²	<0.001
Cold	7,322 (3.7)	578 (3.8)	1.01 (0.92–1.10)	0.87
Skin infections				
Herpes Zoster	8,557 (4.3)	921 (6)	1.39 (1.29–1.49) ²	<0.001
Cellulitis	34,426 (17.2)	2,807 (18.3)	1.05 (1.00–1.09)	0.04
Gastrointestinal infections				
Gastroenteritis	5,312 (2.7)	432 (2.8)	1.02 (0.93–1.13)	0.64
Gingivitis	917 (0.5)	78 (0.5)	1.09 (0.86–1.38)	0.48
Urinary tract infections				
Cystitis	56,813 (28.4)	4,786 (31.2)	1.09 (1.05–1.14) ²	<0.001
Prostatitis ³	16,203 (15.3)	1,257 (16.6)	1.07 (1.00–1.14)	0.05
Pyelonephritis	3,529 (1.8)	285 (1.9)	1.01 (0.89–1.14)	0.87

Częstość infekcji w czasie leczenia indukującego



Zmiany w układzie odporności w czasie leczenia bortezomibem



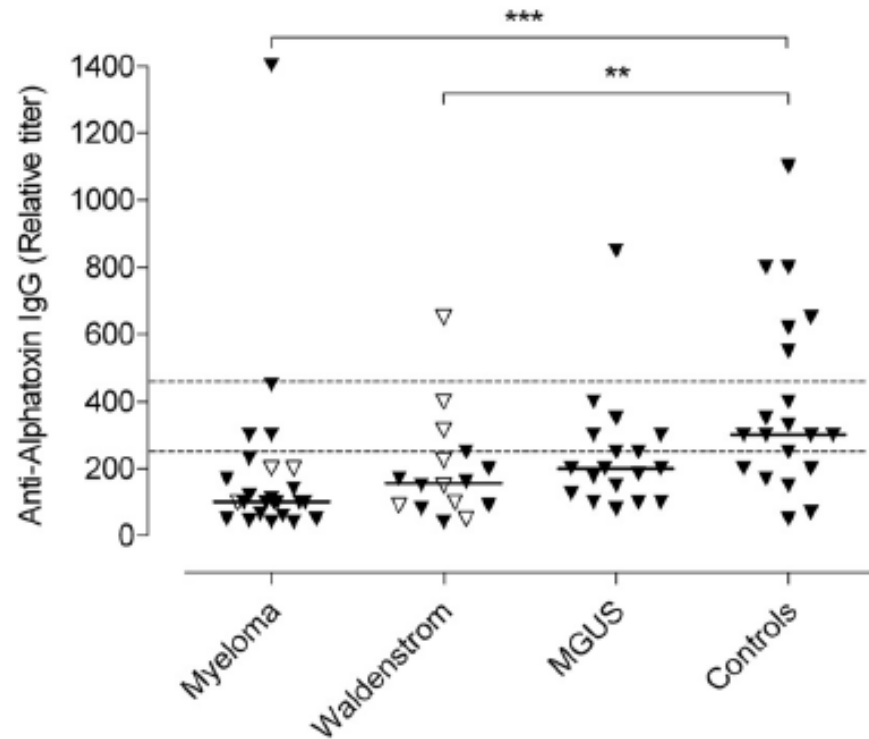
Odpowiedź na szczepienie przeciw grypie

	Pre-vaccination (<i>n</i> = 49)		Post-vaccination (<i>n</i> = 48)	
Fully protected	0		9	19%
Protected against 0 strains	41	84%	28	59%
Protected against 1 strains	4	8%	6	13%
Protected against 2 strains	4	8%	5	10%

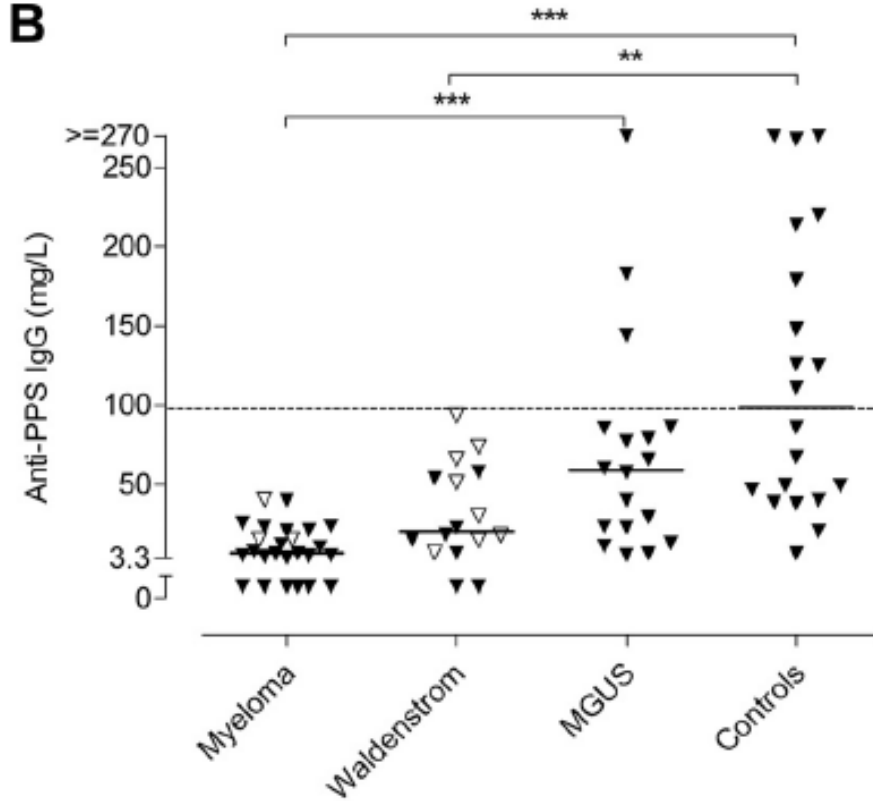
	H1N1	H3N2	B
Pre-vaccination	5.6	7.2	7.2
Post-vaccination	16.1	20.3	20.6

Odporność przeciwbakteryjna u chorych na szpiczaka plazmocytoowego

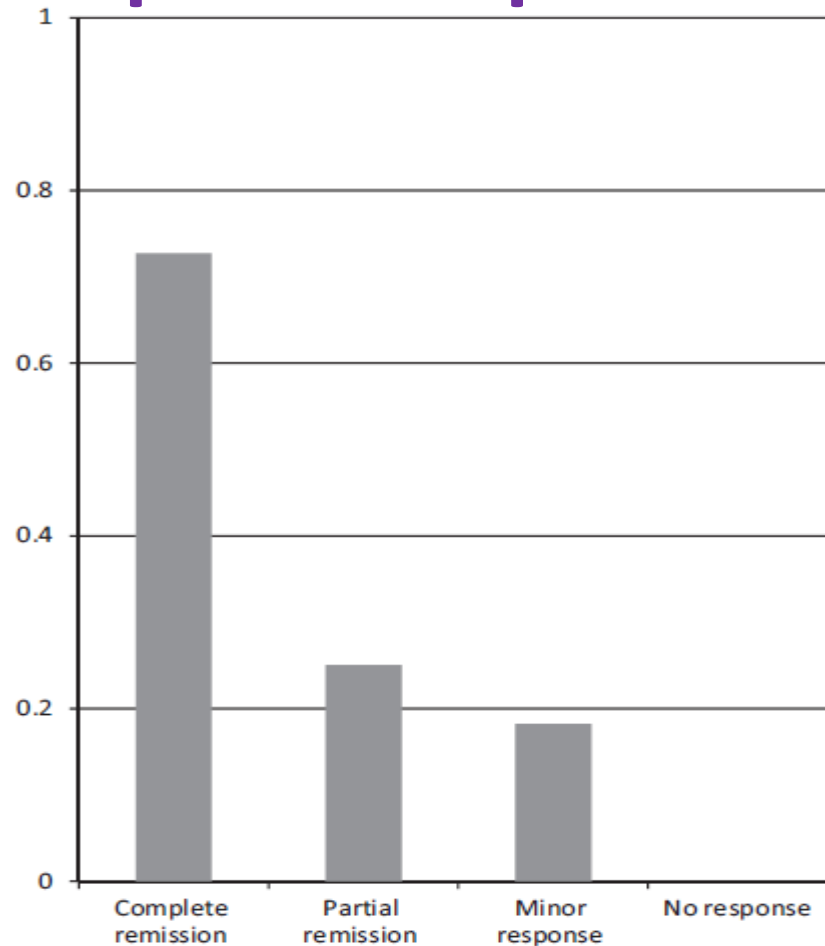
A



B



Skuteczna immunizacja przeciw *Streptococcus pneumoniae* zależy od efektu przeciwszpiczakowego



Rekomendacje dot. profilaktyki przeciwinfekcyjnej

Profilaktyka przeciwbakteryjna – przez pierwsze 4 miesiące leczenia indukującego
- IMWG – pierwsze 3 miesiące u osób obciążonych chorobami towarzyszącymi (grade C/IV)

Profilaktyka przeciwwirusowa – VZV (acyklowir, walacyklowir)
w czasie terapii zawierającej inhibitory proteasomu i daratumumab
- IMWG – do 30-60 dni po zakończeniu terapii zawierającej bortezomib (grade C/IV)

Szczepienia* – zalecane przeciwko grypie, *Streptococcus pneumoniae*,
Haemaofilus influenzae bez gwarancji skuteczności (grade C/IV)

Profilaktyka IG* – rutynowo nie, tylko w wybranych przypadkach hipogammaglobulinemii (grade C/IV)

Dmoszynska i wsp. Acta Haematol Pol. 2017

Palumbo i wsp. Jour Clin Oncol 2014

*Snowden i wsp. Brit J Haematol 2011

Podsumowanie

- > całkowite przeżycie chorych wydłuża się w ostatnich latach
- > szpiczak jest chorobą nawrotową i od dostępności różnych leków, mających różne mechanizmy działania oraz odpowiedniego leczenia wspomagającego zależy skuteczność leczenia
- > zwiększenie skuteczności leczenia można osiągnąć przez dodanie 3-go leku do schematu Rd (elotuzumab, karfilzomib, iksazomib, bortezomib, daratumumab), leku o innym mechanizmie działania (panobinostat) lub zastąpienie skutecznego schematu nowym lekiem z tej samej grupy (karfilzomib, pomalidomid)
- > optymalizacja leczenia, dostępność do nowych leków konieczna jest na każdym etapie leczenia