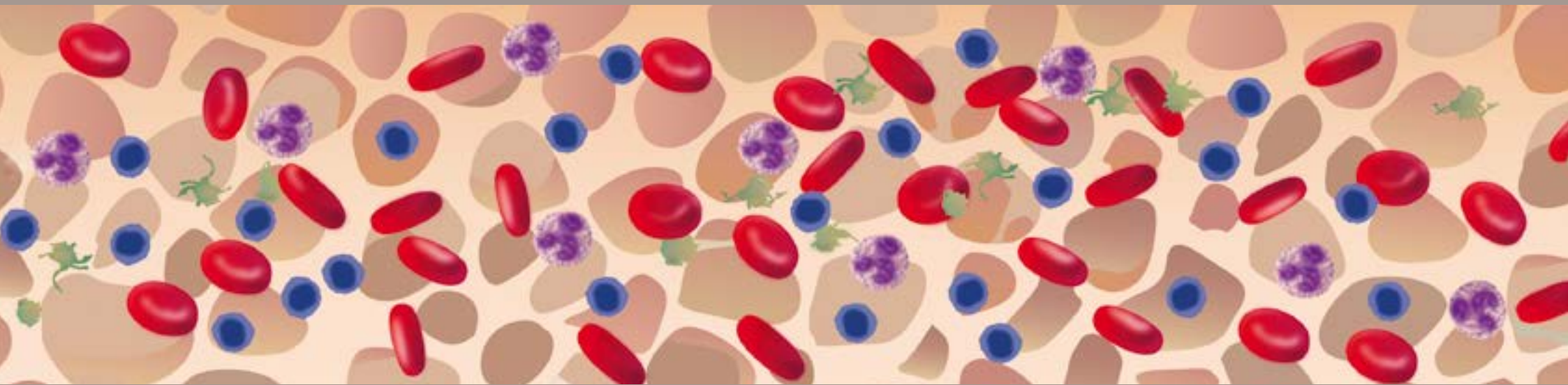


Szpiczak plazmocytowy



Od autorów

Szanowna Czytelniczko, Szanowny Czytelniku,

Oddana w Państwa ręce pozycja, „Szpiczak plazmocytowy” jest opracowaniem przeznaczonym przede wszystkim dla chorych na ten nowotwór krwi. Autorzy w przystępny sposób omawiają problematykę szpiczaka plazmocytozy, określanego również jako szpiczak mnogim. Książka ta stanowi również podręcznik dla chorego opisując podstawy biologii szpiczaka. Na wstępie przedstawiane są objawy kliniczne, które mogą nasunąć podejrzenie tej choroby oraz kryteria rozpoznania szpiczaka mnogiego jak i rekomendowane badania diagnostyczne. W kolejnych rozdziałach opisano także cele terapeutyczne i obecnie stosowane metody lecznicze.

Walka ze szpiczakiem mnogim wymaga ścisłej współpracy chorego z lekarzem i lekarza z chorym. Do tego niewątpliwie potrzebny jest wspólny, zrozumiały dla obu stron język. Biorąc po uwagę, że we wstępnej fazie leczenia dla chorego wszystko jest nowe, niezrozumiałe i niekiedy przerażające, to pozycja „Szpiczak plazmocytowy” stanowić będzie również swojego rodzaju „słownik” umożliwiający precyzyjne porozumiewanie się pomiędzy lekarzem i chorym.

Podręcznik ten jest syntetycznym zbiorem podstawowych informacji o szpiczaku plazmocytozy i o sposobach jego leczenia przeznaczonym zarówno dla pacjenta jak i dla najbliższych osób wspomagających chorego w walce z tym nowotworem.

Dziękujemy autorom tego wydawnictwa, specjalistom hematologom z ośrodków specjalizujących się w diagnostyce i leczeniu szpiczaka ze Szwajcarii:

Dr C.Tavernie – Kierownikowi Oddziału Onkologii Klinicznej Szpitala Kantonowego w Münsterlingen, Dr U.Hess – Kierownikowi Oddziału Onkologii i Hematologii Szpitala Kantonowego w St.Gallen oraz Dr J.Voegeli z FMH/FAMH z La Chaux-de-Fonds.



Dr med. Grzegorz Charliński



KLUB MŁODEGO HEMATOLOGA



Dr hab. med. Krzysztof Giannopoulos

Różne typy komórek krwi i ich rola



Krwinki czerwone (erytrocyty)

Funkcja: transport tlenu



Krwinki białe (leukocyty)

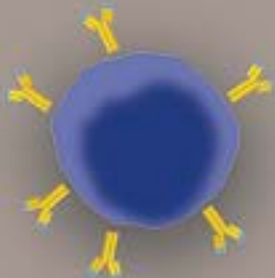
- limfocyty B i T
- granulocyty (np. neutrofile)

Funkcja: zwalczanie infekcji



Płytki krwi (trombocyty)

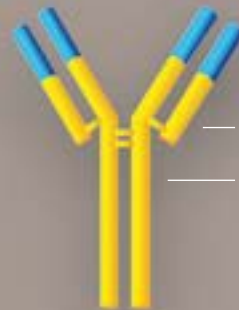
Funkcja: krzepnięcie krwi



Komórki plazmatyczne (z dojrzałych limfocytów B)

- należą do białych krwinek
- produkują przeciwciała (jedna komórka plazmatyczna wytwarza tylko jeden typ przeciwciała)

Funkcja: zwalczanie infekcji



— lekki łańcuch kappa (κ) lub lambda (λ)

— ciężki łańcuch (G, A, D, E lub M)

Przeciwciała (immunoglobuliny)

- skrót: Ig (immunoglobuliny)
- są wytwarzane przez komórki plazmatyczne
- są zbudowane z reguły z dwóch lekkich i dwóch ciężkich łańcuchów białkowych

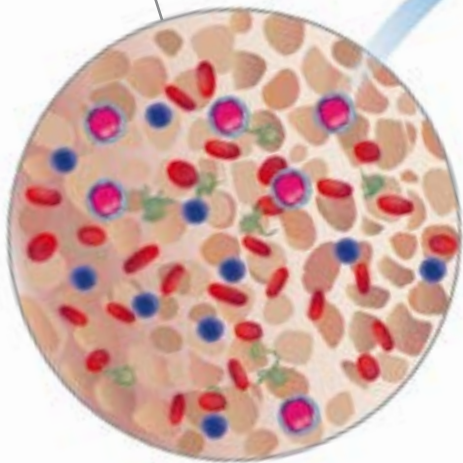


W przebiegu szpiczaka plazmatycznego

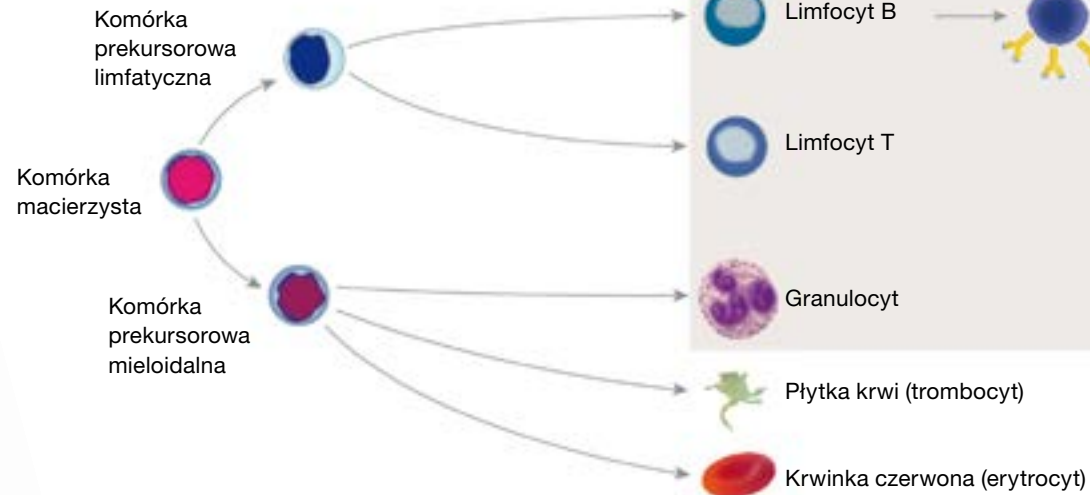
klon uzłośliwionych komórek plazmatycznych (**nieprawidłowych komórek plazmatycznych**) czyli komórek szpiczaka, rośnie w sposób niekontrolowany i wytwarza w nadmiarze tylko jeden typ przeciwciał lub tylko ich fragmenty, tak zwaną **paraproteinę** lub białko **M**.

Paraproteina oznaczana jest w zależności od typu łańcuchów ciężkich i lekkich, np. IgG κ lub IgA λ .

Szypik kostny – „fabryka komórek krwi”



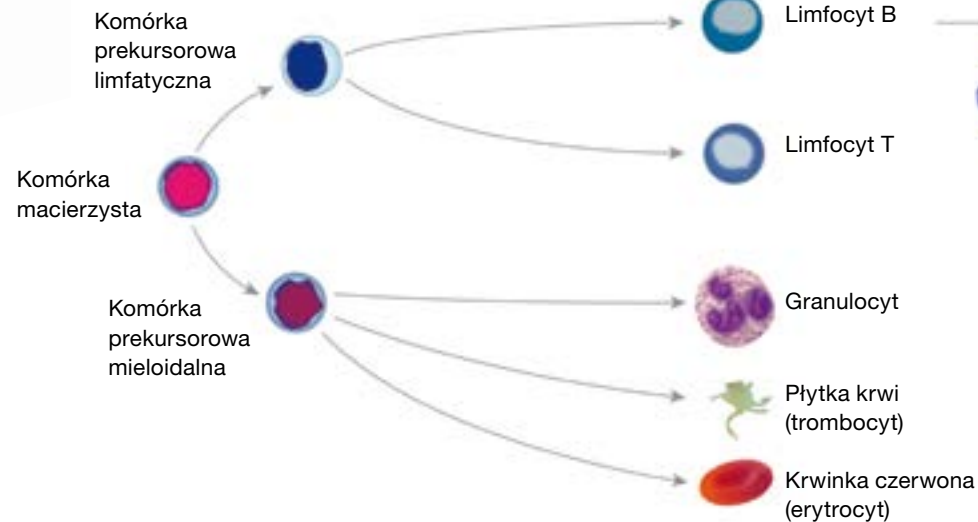
Prawidłowy rozwój komórek krwi



Białe krwinki



W przebiegu szpiczaka plazmocytowego



W szpiku kostnym magazynowane są komórki macierzyste, z których rozwijają się dojrzałe komórki krwi.

U osób dorosłych produkcja krwi odbywa się wyłącznie w określonych kościach (np. miednica, żebra, mostek, kręgi).

Niekontrolowany rozrost komórek szpiczaka prowadzi do zwiększenia produkcji paraproteiny i ograniczenia wytwarzania prawidłowych białych i czerwonych oraz płytek krwi.

Tym samym wzrasta ryzyko infekcji, krwawień lub niedokrwistości.

Podział choroby na stadia



MGUS

(monoklonalna gammopatia o nieokreślonym znaczeniu)

< 10% plazmocytołów w szpiku kostnym **oraz**
< 30 g/l paraproteiny

Bez objawów uszkodzenia narządowego

Zaleca się badania kontrolne raz w roku

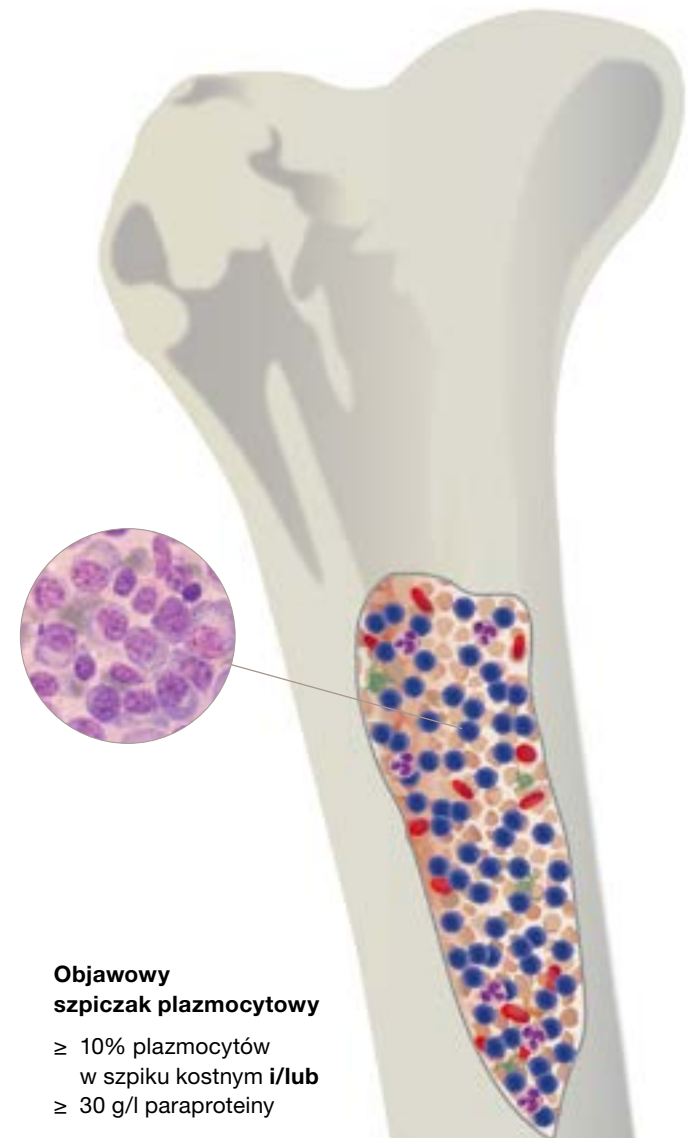


Bezobjawowy szpiczak plazmocytowy

≥ 10% plazmocytołów w szpiku kostnym i obecność paraproteiny

Bez objawów uszkodzenia narządowego

Zaleca się badania kontrolne raz na pół roku lub raz w roku



Objawowy szpiczak plazmocytowy

≥ 10% plazmocytołów w szpiku kostnym **i/lub**
≥ 30 g/l paraproteiny

Objawy uszkodzenia narządowego (co najmniej jeden objaw CRAB*)

Zostaje wdrożone leczenie

*zob. następną stronę

Objawy CRAB

C = Calcium (wapń)

Podczas degeneracji tkanki kostnej uwalniany jest wapń.

Komórki szpiczaka wytwarzają substancje, które aktywują osteoklasty (komórki kościogubne).

Wzmocniona degeneracja tkanki kostnej prowadzi do zwiększonego uwalniania wapnia do krwi (hiperkalcemia).

Objawy

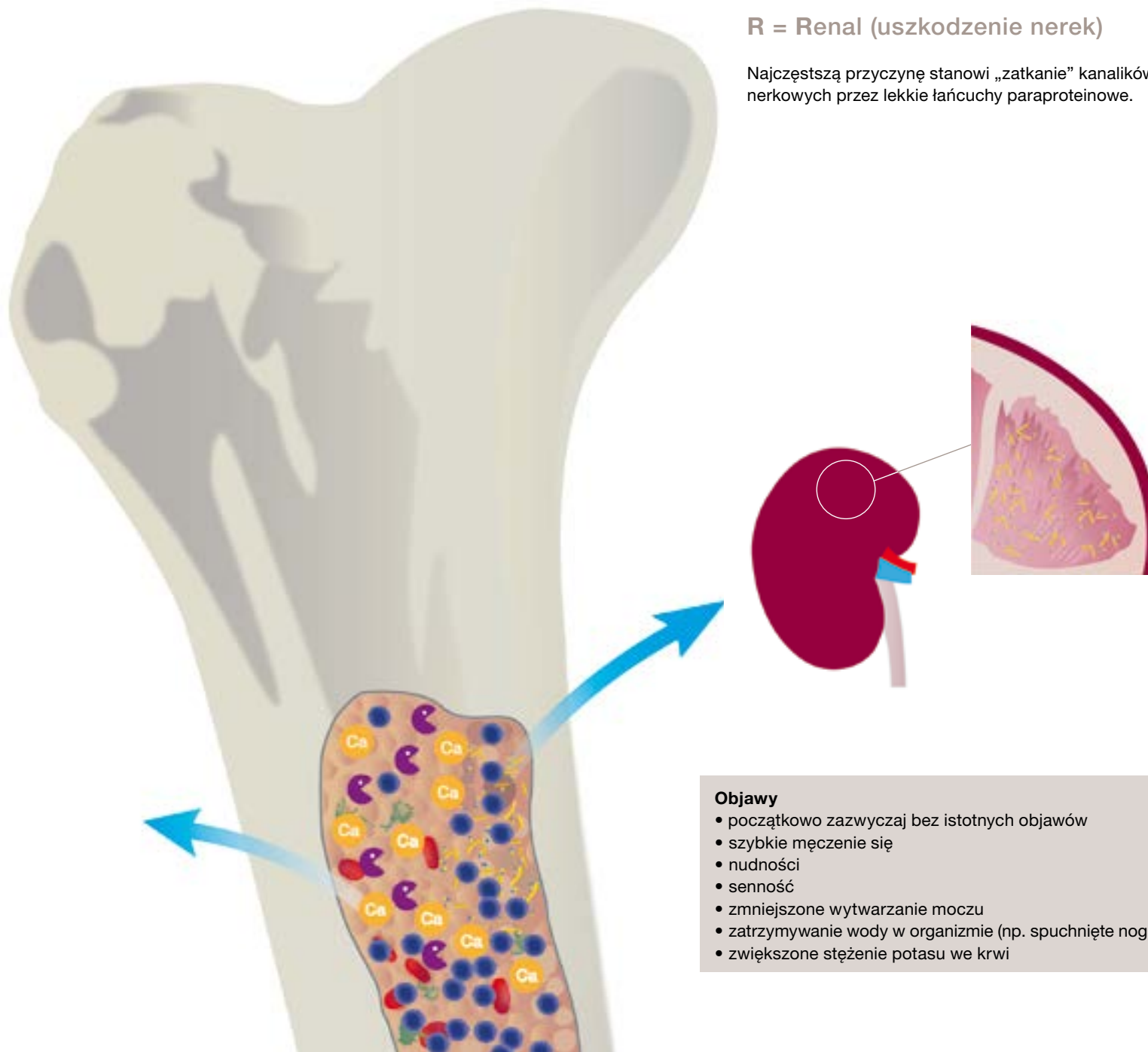
- częstsze oddawanie moczu
- zwiększone pragnienie
- nudności, wymioty
- zaparcia
- ogólne osłabienie, zmęczenie
- depresja
- oszołomienie

R = Renal (uszkodzenie nerek)

Najczęstszą przyczynę stanowi „zatkanie” kanalików nerkowych przez lekkie łańcuchy paraproteinowe.

Objawy

- początkowo zazwyczaj bez istotnych objawów
- szybkie męczenie się
- nudności
- senność
- zmniejszone wytwarzanie moczu
- zatrzymywanie wody w organizmie (np. spuchnięte nogi)
- zwiększone stężenie potasu we krwi



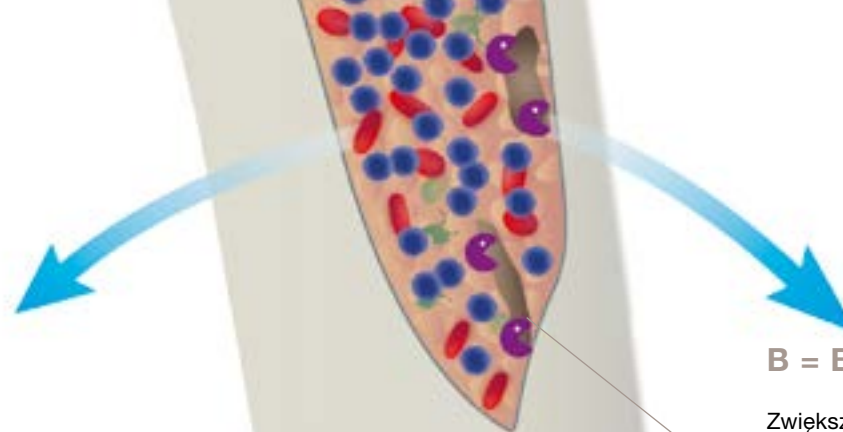
A = Anemia (niedokrwistość)

Zwiększona liczba komórek szpiczaka w szpiku kostnym hamuje prawidłowy rozwój pozostałych komórek krwi.

Niedokrwistość oznacza, że zmniejszeniu ulega liczba czerwonych krwinek.

Objawy

- bladość
- ogólne osłabienie
- pogorszenie wydolności fizycznej
- duszności podczas wysiłku
- osłabienie koncentracji
- pulsowanie w uszach



B = Bones (uszkodzenie kości)

Zwiększona aktywność osteoklastów prowadzi do wytworzenia ognisk degeneracyjnych kości lub do ogólnego odwapnienia kości.



Zdjęcie radiologiczne:
ognisko degeneracyjne kości przedramienia

Objawy

- bóle kości (najczęściej w okolicy środkowego i dolnego odcinka kręgosłupa, żeber, bioder)
- patologiczne złamania kości objętej procesem nowotworowym (najczęściej w obrębie trzonów kręgów) nawet przy niewielkim obciążeniu

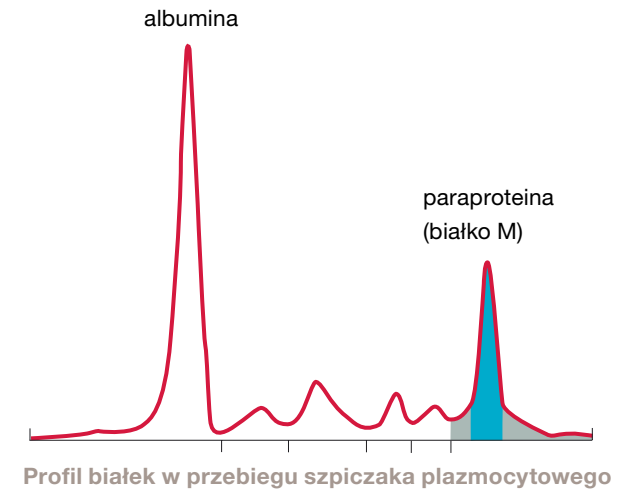
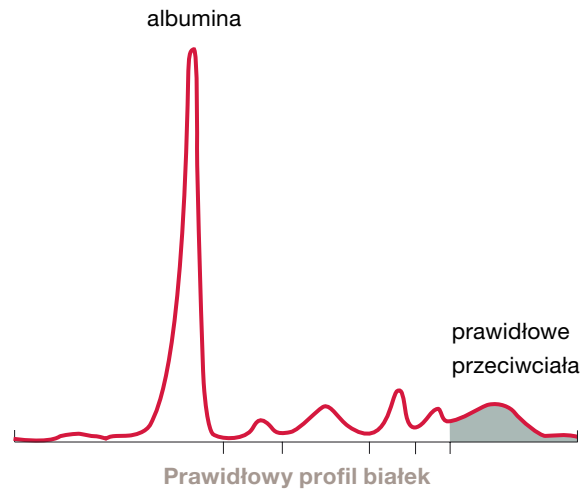
Najważniejsze badania

Pomiary stężenia paraproteiny/albuminy

Stężenie paraproteiny i albuminy we krwi jest oznaczane regularnie za pomocą tak zwanej elektroforezy białek surowicy.

Paraproteina składa się z jednego typu przeciwciała lub jego części, które wytwarzane jest przez komórki szpiczaka.

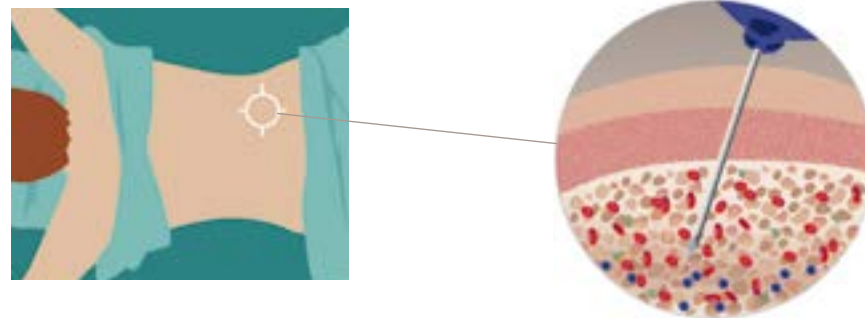
Skuteczność leczenia ocenia się zmniejszeniem stężenia paraproteiny.



Punkcja szpiku kostnego

Za pomocą igły (w znieczuleniu miejscowym) lekarz pobiera próbkę płynnego szpiku oraz mały fragment kości (trepanobiopsja szpiku kostnego) ze szpiku (miednica) do badania mikroskopowego.

Można w ten sposób oznaczyć udział procentowy komórek szpiczaka w szpiku kostnym.



Badania kości

Następujące badania mogą wykazać, gdzie występuje uszkodzenie kości i jak jest ono zaawansowane:

- zdjęcie radiologiczne kości płaskich
- tomografia komputerowa (TK)
- rezonansmagnetyczny (MRI)

Dodatkowe badania laboratoryjne

- Liczba białych i czerwonych krwinek oraz płytek krwi
- Badanie funkcji nerek (stężenie kreatyniny)
- Stężenie wapnia
- Stężenie białek surowicy oraz albuminy i beta-2-mikroglobuliny we krwi
- Stężenie różnych typów przeciwciał (IgG, IgA, IgM) oraz wolnych łańcuchów lekkich w surowicy
- Analiza genetyczna (występowanie zmian chromosomalnych w komórkach plazmatycznych w szpiku kostnym)

Koncepcja leczenia bez przeszczepienia własnych komórek krwiotwórczych

Celem chemioterapii jest zahamowanie rozrostu komórek szpiczaka i ich zniszczenie. W celu zmniejszenia masy komórek szpiczaka konieczne jest podanie leczenia w kilku cyklach.

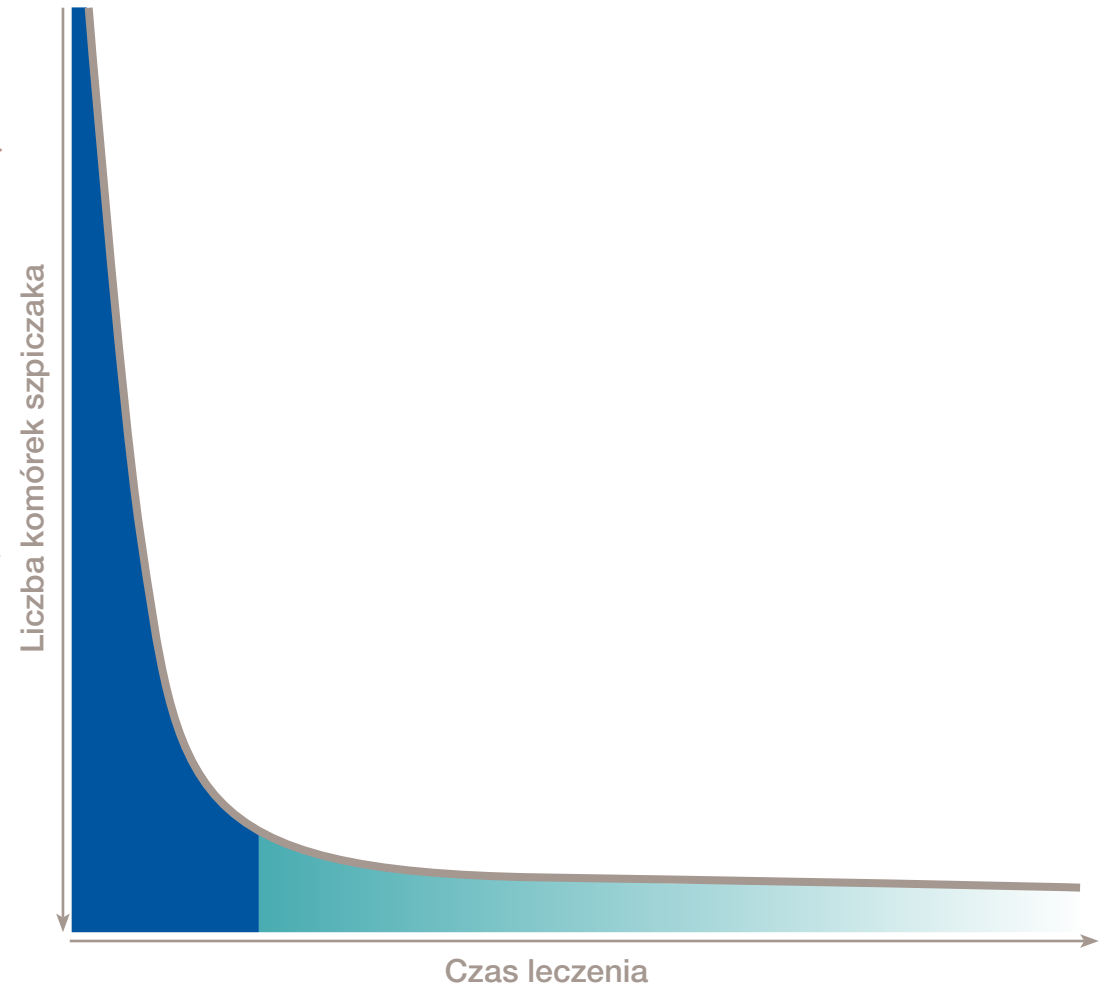
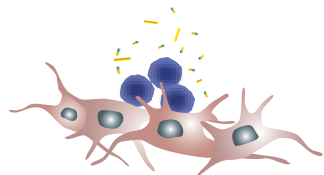
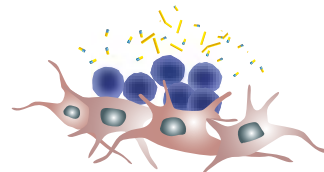
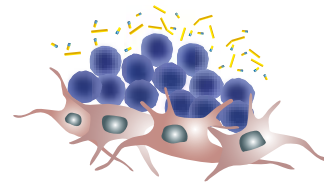
Leczenie skojarzone (chemioterapia i nowe leki)

Zniszczenie maksymalnej liczby komórek szpiczaka w organizmie

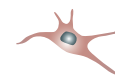
+

Leczenie podtrzymujące

Zapobieganie ponownemu rozwojowi pozostałych w organizmie komórek szpiczaka



● komórka szpiczaka



komórka zrębu (tkanki podścieliska w szpiku kostnym)

■ paraproteina

Koncepcja leczenia z przeszczepieniem własnych komórek krwiotwórczych

Celem chemioterapii jest zahamowanie rozrostu komórek szpiczaka i ich zabicie. W celu zmniejszenia masy komórek szpiczaka konieczne jest podanie leczenia w kilku cyklach.

Indukcja remisji

Leczenie skojarzone (chemioterapia i nowe leki) w celu zniszczenia możliwie największej liczby komórek szpiczaka

+

Chemioterapia wysokodawkowana, po której następuje przeszczepienie własnych komórek krwiotwórczych krwi

Zniszczenie możliwie największej liczby pozostałych w organizmie komórek szpiczaka

+

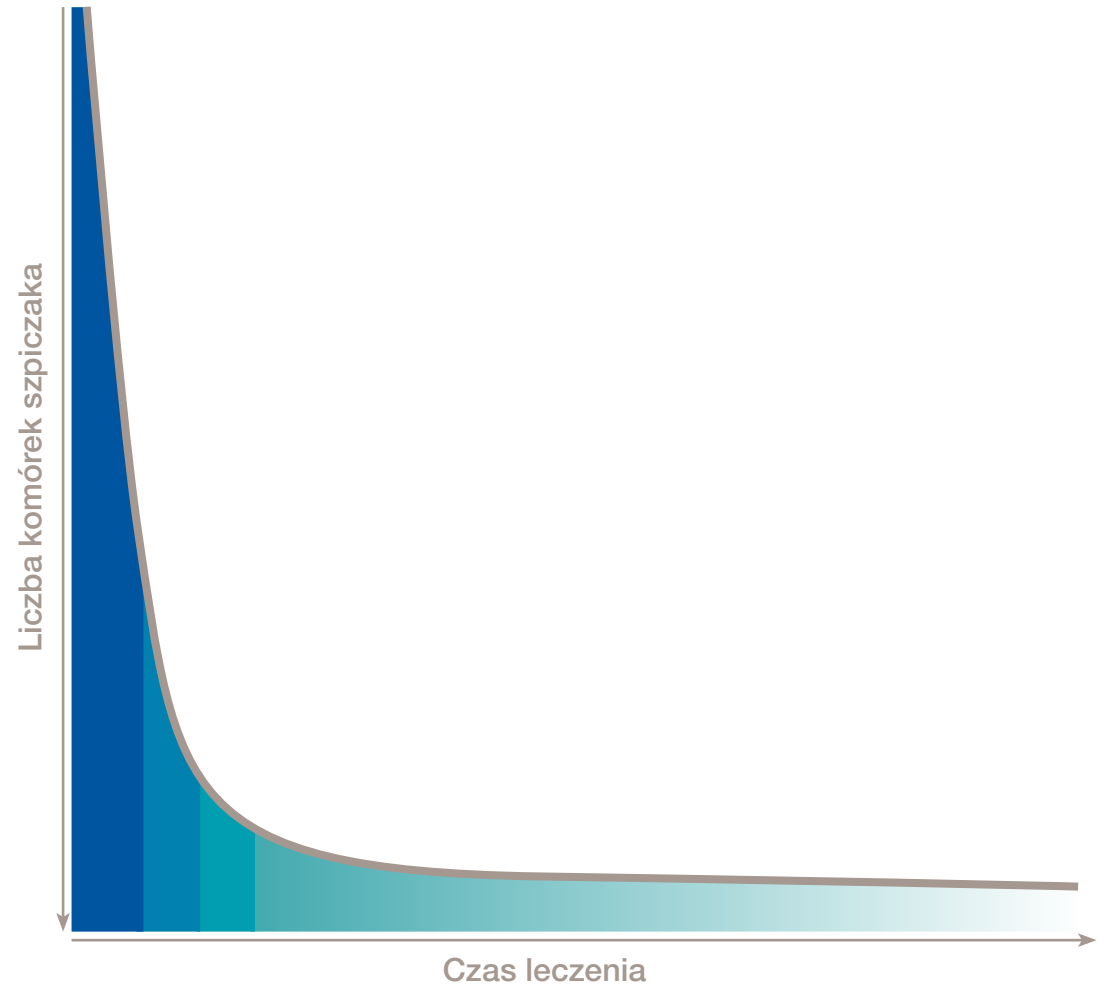
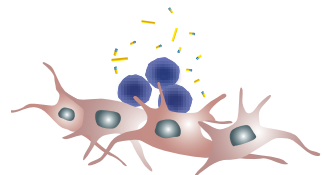
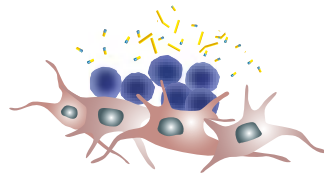
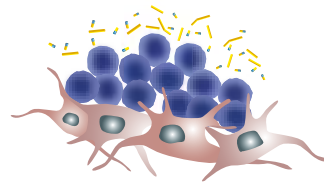
Leczenie konsolidujące

W celu dalszej redukcji pozostałych w organizmie komórek szpiczaka

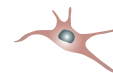
+

Leczenie podtrzymujące

Zapobieganie ponownemu rozwojowi pozostałych komórek szpiczaka



komórka szpiczaka



komórka zęb (tkanki podścieliska w szpiku kostnym)

paraproteina

Wysokodawkowana chemioterapia z przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych

W przypadku tak zwanego **autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych (lub macierzystych)** lekarz pobiera komórki macierzyste **od samego pacjenta**.

Koncepcja

Zasada chemioterapii wysokodawkowanej opiera się na zniszczeniu możliwie największej liczby komórek szpiczaka poprzez podawanie bardzo wysokich dawek leków cytostatycznych. Wysokodawkowana chemioterapia powoduje dodatkowo silną redukcję funkcji szpiku kostnego. Po takim leczeniu przez kilka tygodni szpik nie jest w stanie zapewnić prawidłowego wytwarzania krwinek.

Pobrane własne komórki macierzyste organizmu są ponownie do niego wprowadzane.

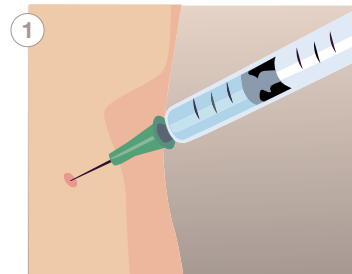
Za pośrednictwem krwi dostają się z powrotem do szpiku kostnego i podejmują tam produkcję nowych komórek krwi. Już po 10-14 dniach w organizmie jest dostatecznie dużo nowo wyprodukowanych zdrowych komórek krwi, które zmniejszają ryzyko infekcji, krwawień i niedokrwistości.

Najczęstsze działania niepożądane wysokodawkowanej chemioterapii*:

- wymioty
- wypadanie włosów
- biegunka
- zapalenie śluzówki jamy ustnej/gardła i jelit

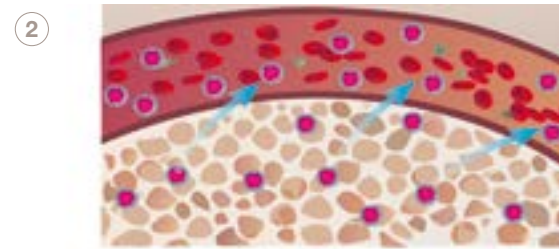
* W przypadku wystąpienia poniższych objawów należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub zespołem opiekującym się pacjentem:

- gorączka (>38°C)
- wymioty
- biegunka
- zabarwiony na czarno lub krwawy stolec
- inne dotychczas nie obserwowane dolegliwości



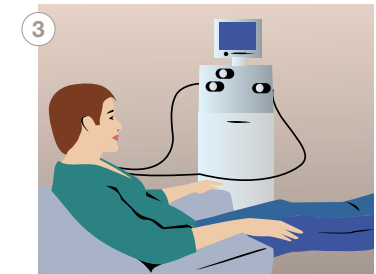
1 Indukcja remisji

W pierwszej kolejności podaje się chemioterapię (tzw. indukację remisji) w celu znacznego zmniejszenia liczby komórek szpiczaka w szpiku kostnym.



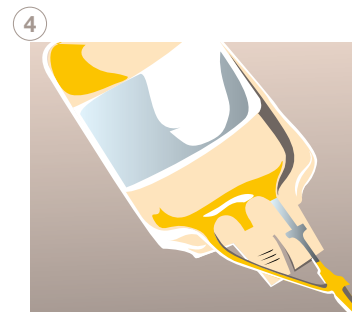
2 Mobilizacja komórek macierzystych

Podanie leku G-CSF (czynnik wzrostu) powoduje, że komórki macierzyste przechodzą ze szpiku kostnego do krwi.



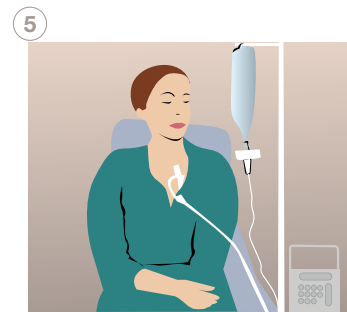
3 Pobranie komórek macierzystych

Występujące w dużych ilościach we krwi komórki macierzyste pobierane są za pomocą specjalnego urządzenia (separator komórek), które zwraca do krwi wszystkie pozostałe jej składowe.



4 Przechowywanie komórek macierzystych

Pobrane komórki macierzyste są zamrażane i przechowywane.



5 Wysokodawkowana chemioterapia

Chemioterapia zmniejsza liczbę pozostałych w organizmie komórek szpiczaka ale również hamuje prawidłowe funkcjonowanie krwiotwórcze szpiku kostnego.



6 Przeszczepienie komórek macierzystych

Pobrane komórki macierzyste zwracane są do organizmu dożylnie ok. jeden, dwa dni po podaniu wysokodawkowanej chemioterapii.

Za pośrednictwem krwi trafiają z powrotem do szpiku kostnego. Tam pozostają i szybko uruchamiają wytwarzanie nowych, zdrowych komórek krwi.

Leczenie nowymi lekami

Leki immunomodulacyjne

Talidomid i lenalidomid to przykłady tak zwanych leków immunomodulacyjnych (IMiDs), wspomagających własny układ odpornościowy organizmu, działającego w dwojaki sposób:

- bezpośrednie niszczenie i redukcja liczby komórek szpiczaka (działanie przeciwnowotworowe)
- wspomaganie układu odpornościowego organizmu w hamowaniu rozrostu komórek szpiczaka (działanie immunomodulacyjne)

Najczęstsze działania niepożądane*

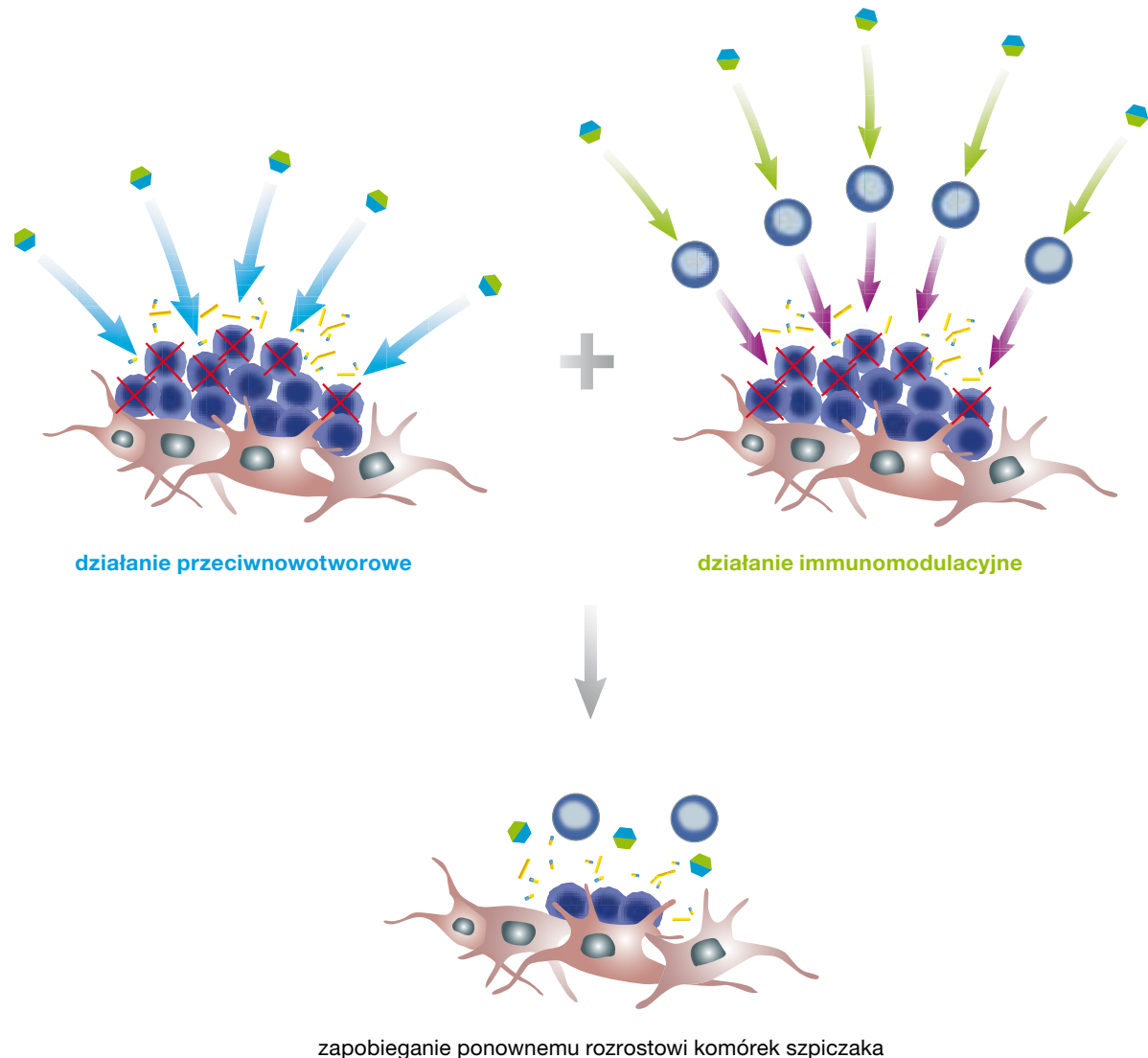
- zmniejszenie liczby białych krwinek i płytek krwi
- zwiększone ryzyko zakrzepicy
- w przypadku talidomidu – zaburzenia neurologiczne

Ważna uwaga

Kobiety i mężczyźni muszą stosować środki antykoncepcyjne.

* W przypadku wystąpienia poniższych objawów należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub zespołem opiekującym się pacjentem:

- gorączka (>38°C)
- wymioty
- biegunka
- zabarwiony na czarno lub krwawy stolec
- inne dotychczas nie obserwowane dolegliwości



Inhibitory proteasomów

Białka regulują cykl życiowy wszystkich komórek.

Do przeżycia komórek szpiczaka niezbędne są wytwarzanie i rozpad określonych białek.

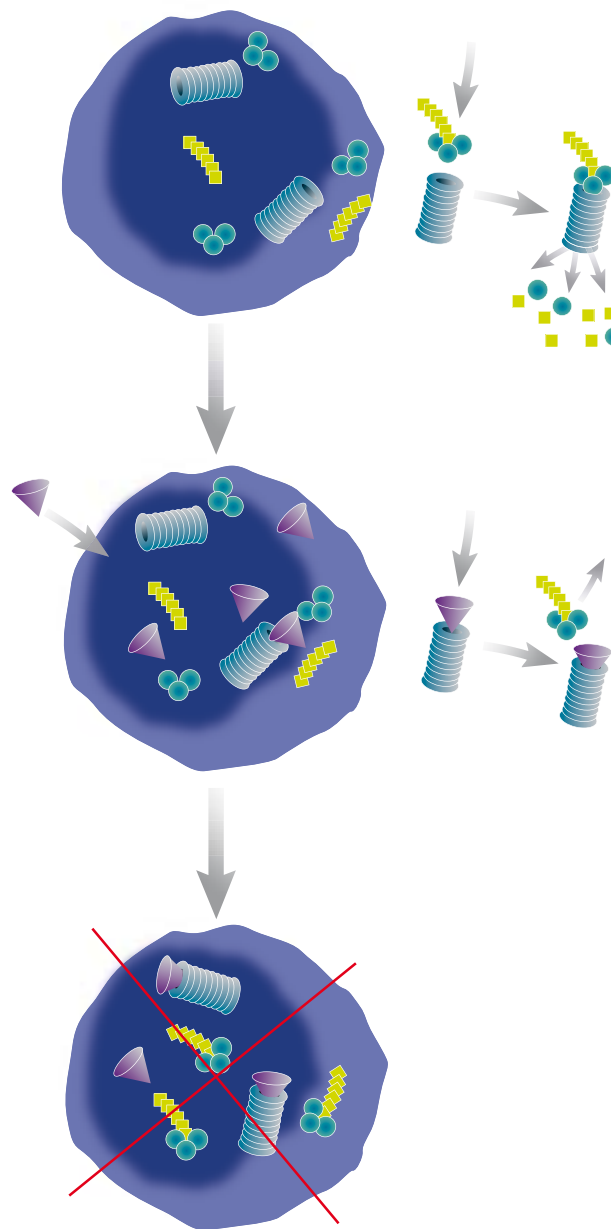
Przykładem leku tej grupy jest bortezomib.

Najczęstsze działania niepożądane*

- zaburzenia neurologiczne
- biegunka, zaparcie
- tymczasowe zmniejszenie liczby płytek krwi

* W przypadku wystąpienia poniższych objawów należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub zespołem opiekującym się pacjentem:

- gorączka (>38°C)
- wymioty
- biegunka
- zabarwiony na czarno lub krwawy stolec
- dotychczas nie obserwowane



Sterowanie rozpadem białek przez proteasomy (miejsca rozpadu białek)

Wśród białek występują również takie, które sterują rozrostem i są bardzo ważne dla przeżycia komórek szpiczaka.

Inhibitory proteasomów, umożliwiają redukcję rozpadu określonych białek, co prowadzi do obumarcia komórek szpiczaka.

Komórki szpiczaka namnażają się szybciej i są bardziej wrażliwe na te leki niż zdrowe komórki.

Inhibicja (hamowanie) proteasomów:

- uniemożliwia rozrost komórek szpiczaka,
- zabija komórki szpiczaka.

Leczenie wspomagające

Bisfosfoniany

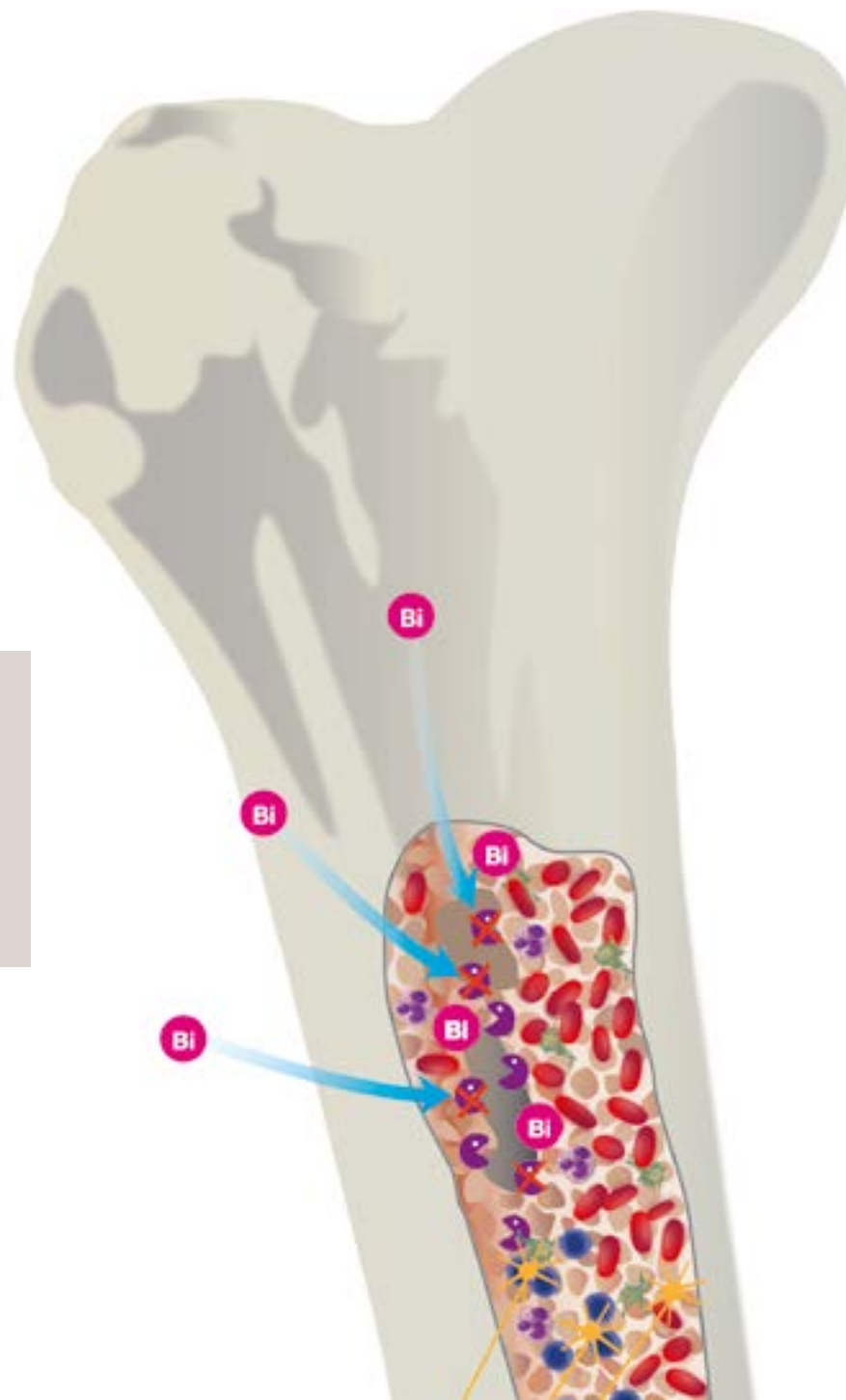
Bisfosfoniany hamują działanie komórek kościogubnych (osteoklastów) i zapobiegają tym samym degradacji kości.

Przykładowe leki

kłodronian, zoledronian, pamidronian

Najczęstsze działania niepożądane*

- objawy grypopodobne
- gorączka
- zmęczenie
- nudności
- wymioty
- uszkodzenie kości szczęki (bardzo rzadko)



Transfuzja (przetoczenie) krwi

W przypadku ciężkiej niedokrwistości podaje się dożylnie koncentrat krwinek czerwonych (KKCz). Powoduje to krótkotrwały wzrost liczby krwinek czerwonych. Konieczne może okazać się powtórzenie transfuzji.

W określonych przypadkach można podawać również erytropoetynę (skrót EPO; białko, które stymuluje wytwarzanie czerwonych krwinek).



Najczęstsze działania niepożądane*

- reakcje alergiczne
- ryzyko infekcji

Radioterapia

Napromieniowanie może usunąć bóle kości wynikające z zaatakowania ich przez szpiczaka, jak również pomóc zapobiegać złamaniom kości lub porażeniom.

Promieniowanie zmienia kod genetyczny komórek.

Prawidłowe, zdrowe komórki są w stanie zazwyczaj naprawić takie uszkodzenia, natomiast w przypadku komórek szpiczaka system naprawczy nie działa już optymalnie – komórki nowotworowe obumierają.



Farmakologiczne leczenie przeciwbólowe

- paracetamol
- opiaty

Działania profilaktyczne

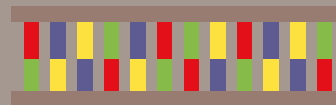
- substytucja przeciwciał (immunoglobulin)
- leki "rozrzedzające" krew
- szczepienia
- antybiotyki
- leczenie przeciwwirusowe

Najczęstsze działania niepożądane*

- W dużym stopniu są one uzależnione od wcześniejszego leczenia oraz od rodzaju i zakresu radioterapii
- Podrażnienia skóry

* W przypadku wystąpienia poniższych objawów należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub zespołem opiekującym się pacjentem:

- gorączka (>38°C)
- wymioty
- biegunka
- zabarwiony na czarno lub krwawy stolec
- inne dotychczas nie obserwowane dolegliwości



KLUB MŁODEGO HEMATOLOGA