

Historia odkrycia szpiczaka mnogiego

Artur Jurczyszyn, Aleksander B. Skotnicki

tel. 601539077; e-mail: mmjurczy@cyf-kr.edu.pl

KLINIKA HEMATOLOGII SZPITALA UNIWERSYTECKIEGO W KRAKOWIE

WSTĘP

Szpiczak mnogi (ang. *multiple myeloma*, łac. *myeloma multiplex*, MM) jest nowotworem istniejącym już najprawdopodobniej od wielu tysięcy lat i powstającym w wyniku namnażania się monoklonalnych komórek plazmatycznych najczęściej w szpiku kostnym. Zachorowalność na szpiczaka np. w Wielkiej Brytanii wynosi 4,7 na 100,000 osób, co daje około 2800 nowych przypadków choroby rocznie w tym kraju (Cancer Research UK, 2005). W Polsce ocenia się, iż co roku mamy aktualnie około 1500 nowych przypadków zachorowań na MM i ta liczba z roku na rok się zwiększa. Szpiczak stanowi około 1-2% wszystkich złośliwych nowotworów oraz około 10-15% nowotworów hematologicznych. MM jest chorobą o nieznanym etiologii i dotyczy głównie osób w podeszłym wieku. W zakresie rozpoznawania, mediana wieku pacjentów ze szpiczakiem wynosi 70 lat. Mniej niż 2% pacjentów jest w wieku poniżej 40 roku życia (Smith i wsp. 2005). MM występuje dwukrotnie częściej u Amerykanów pochodzenia afrykańskiego niż u Amerykanów lub Europejczyków rasy białej. Ponadto szpiczak mnogi rozpoznawany jest nieco częściej u mężczyzn w stosunku do kobiet (1,4 : 1) (Angtuaco i wsp. 2004). Poniżej przedstawiamy przegląd historyczny dotyczący tego nowotworu poczynając od pierwszego opisu choroby do czasów obecnych (Tab. 1).

ODKRYCIE CHOROBY I OPISY PIERWSZYCH PRZYPADKÓW

Szpiczak mnogi jako jednostkę chorobową opisali Morse i współpracownicy w roku 1974 na podstawie szczegółowej analizy szczątków kości czterech Indian żyjących w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej od 200 do 1300 roku (Morse D. i wsp., 1974). Pierwszy dobrze udokumentowany przypadek szpiczaka opisał Solly w roku 1844 (Solly 1844) i dotyczył on 39-letniej kobiety (Sarah Newbury) (Ryc. 1), u której pojawiło się zmęczenie oraz uogólniony ból kości z licznymi złamaniami. Inny opisany przez McIntyre przypadek szpiczaka mnogiego dotyczył 45-letniego kupca Thomasa Alexandra McBean'a (McIntyre, 1850). Dominującym objawem było u niego narastające zmęczenie, prawdopodobnie z powodu pogłębiającej się niedokrwistości. Podczas wakacji we wrześniu roku 1844, wyskakując z podziemnej jaskini poczuł nagle, że „coś trzasnęło mu w klatce piersiowej” i przez kilka minut leżał bez ruchu z powodu silnych dolegliwości bólowych. Ból został

uśmierzony na pewien czas za pomocą ‘wzmacniającego opatrunku gipsowego na klatkę piersiową’, jednak powrócił po czterech tygodniach. Pacjentowi upuszczono około 400 ml krwi i przystawiono pijawki w ramach „leczenia podtrzymującego”. Po tych zabiegach chory był znacznie osłabiony przez około trzy miesiące, jednak ból ustąpił. Dolegliwości bólowe powróciły wiosną roku 1845. Zabiegi w postaci: przystawiania baniek i upuszczania krwi nie pomagały oraz powodowały jedynie większe osłabienie. Doktor Watson, będący lekarzem Thomasa Alexandra McBean’a przepisał mu leczenie z wykorzystaniem preparatów żelaza i chininy. Dzięki tej terapii nastąpiła szybka poprawa. Latem roku 1845 McBean odbył podróż do Szkocji, gdzie wędrował po górach “równie zwinnie jak jego towarzysze”(McIntyre, 1850). Jednak jesienią uciążliwy ból powrócił i mimo różnych metod leczenia McBean zmarł 1 stycznia 1846 roku. Autopsja ujawniła miękkie, kruche i wrażliwe na złamanie żebra, a w kościach stwierdzono “galaretowatą tłustą w dotyku substancję czerwonego koloru”. Badanie histopatologiczne szpiku kostnego wykazało obecność okrągłych i owalnych komórek o wielkości o połowę lub dwa razy większej niż przeciętna krwinka, zawierających jedno lub dwa jądra komórkowe oraz jąderko jasnego koloru (Kyle, 2000). McBean był badany 30 października 1845 roku, przez dr McIntyre, konsultanta ze Szpitala Harley Street. Zbadano mocz pacjenta, a próbkę przesłano do Henry’ego Bence Jones’a do Szpitala Św. Grzegorza. Henry Bence Jones, który już wtedy był uznanym lekarzem-patologiem (Kyle, 2000) zbadał bardzo dokładnie mocz uzyskany od Mc Beana. Jones doszedł do wniosku, że w moczu jest patologiczne białko, które nazwano „uwodnionym dwutlenkiem albuminy” (Bence Jones, 1847). Jego znaczenie w rozpoznaniu szpiczaka podkreślił mówiąc: „Muszę mocno zaznaczyć konieczność poszukiwania tego tlenku albuminy w innych przypadkach rozmiękczenia kości” (Bence Jones, 1847). Publikacje pośmiertne Bence Jonesa opisywały badania nad kamieniami nerkowymi, cukrzycą oraz zmianami nowotworowymi i gruźliczymi w nerkach z naciskiem na znaczenie mikroskopowego badania moczu. Nie wspomina się o jego publikacjach dotyczących niezwykłego białka w moczu, które nazwano od jego imienia. Nazwa szpiczak mnogi została wprowadzona po raz pierwszy przez von Rustizky`ego w 1873 roku. Podczas badania autopsyjnego u 47-letniego mężczyzny znalazł on osiem oddzielnych guzów w szpiku kostnym i nazwał je szpiczak mnogi (von Rustizky J, 1873). Inna nazwa na określenie szpiczaka mnogiego to „choroba Kahlera”, na cześć profesora Otto Kahlera, pracującego najpierw w Pradze, a następnie w Wiedniu. Opisał on przypadek pacjenta, z zawodu lekarza (dr Loos), u którego wystąpił postępujący ból kości, białkomocz z reakcją na ogrzewanie moczu typową dla białka Bence Jonesa. Autopsja wykazała obecność dużych, okrągłych komórek odpowiadających rozpoznaniu nowotworu: szpiczak mnogi.

KOMÓRKA PLAZMATYCZA

Określenie “komórka plazmatyczna” wprowadził Waldeyer w roku 1875 (Waldeyer, 1875). Wydaje się i jest to wysoce prawdopodobne, że Waldeyer opisywał jednak komórki tuczne, a nie plazmatyczne. Ramon y Cajal – specjalista z zakresu anatomii i układu nerwowego, po raz pierwszy opisał dokładnie komórki plazmatyczne w roku 1890. Marschalko w roku 1895 opublikował najdokładniejszy opis komórek plazmatycznych, zawierający szczegóły dotyczące zablokowanej chromatyny, nietypowego położenia jądra, jasnego pola okołojądrowego oraz sferycznego i nieregularnego kształtu cytoplazmy. Wright (Wright, 1900) uważał, że komórki nowotworowe w szpiczaku składają się z komórek plazmatycznych lub ich form podziałowych. W roku 1929 Arinkin (Arinkin, 1929) wprowadził technikę biopsji aspiracyjnej szpiku kostnego, co zwiększyło rozpoznawanie nowotworu i tak np. Rosenthal i Vogel (Rosenthal i Vogel, 1938) donieśli, że w latach 1916-1935 zdiagnozowano w nowojorskim Szpitalu Mount Sinai jedynie trzy przypadki szpiczaka mnogiego, jednak przez następne dwa i pół roku wykryto kolejnych trzynaście przypadków. W roku 1928 Geschickter i Copeland (Geschickter, 1946) opisali 412 przypadki szpiczaka mnogiego zdiagnozowanych w latach 1848 do 1928. Podkreślali oni obecność złamań patologicznych, białka Bence-Jonesa w moczu, niedokrwistości oraz przewlekłej choroby nerek. Jednak nie zaobserwowali nieprawidłowości w szybkości sedymentacji lub składzie białek krwi. W roku 1846 Heller (Heller, 1846) opisał białko w moczu, które wytrącało się po ogrzaniu do temperatury powyżej 50 °C i po dalszym ogrzewaniu znikало, jednak nie zauważył on wytrącania się osadu po ochłodzeniu. Określenie ‘białko Bence-Jonesa’ po raz pierwszy zastosował Fleischer w roku 1880 (Fleischer, 1880) Bayne-Jones i Wilson (Bayne-Jones i Wilson, 1922) opisali w roku 1922 dwie grupy białka Bence-Jonesa. W 1956 roku po zastosowaniu testu Ouchterlony, Korngold i współpracujący z nim technik-analityk Lipari (Korngold i Lipari, 1956) zidentyfikowali różne podklasy białek Bence-Jonesa. Wykazali oni też, że surowice odpornościowe wobec białka Bence-Jonesa także reagują z białkiem szpiczakowym we krwi. Dla upamiętnienia Korngolda i Lipari’ego, te dwie klasy białek Bence-Jones określane są jako kappa i lambda. W roku 1962, Edelman i Gally (Edelman i Gally, 1962) wykazali, że lekkie łańcuchy utworzone z białka monoklonalnego IgG w surowicy oraz białka Bence-Jonesa pochodzącego z moczu tego samego pacjenta miały identyczny skład aminokwasowy. Lekkie łańcuchy reagowały tak samo na ogrzewanie jak białko Bence-Jonesa, co wyjaśniło tajemnicę pochodzenia tej niezwyklej substancji po 115 latach od jej odkrycia przez Henry Bence

Jonesa. Hiperproteinemia została po raz pierwszy wykazana w szpiczaku mnogim w roku 1928 przez Perlzweiga i wsp. (Perzweig i wsp., 1928) W roku 1930 Tiselius, stosując elektroforezę białek z ruchomą granicą faz w swojej rozprawie doktorskiej przedstawił jednorodność pewnych globulin występujących w osoczu. Siedem lat później Tiselius (Tiselius, 1937) dokonał rozdziału globulin osocza na trzy frakcje, które określił jako alfa, beta i gamma. W roku 1939 Tiselius i Kabat (Tiselius i Kabat, 1939) wykazali aktywność przeciwciał we frakcji gamma globulin. Aparat do elektroforezy kapilarnej z U-kształtną rurką stał się ogólnodostępny na rynku, jednak był bardzo niewygodny w użyciu. Jednorazowa analiza elektroforetyczna wymagała całego dnia pracy, zaś interpretacja wyniku była trudna. Wysoki i wąski u podstawy iglicowy pik białka monoklonalnego charakterystyczny dla szpiczaka mnogiego odkryto i opisano w roku 1939 (Longsworth i wsp., 1939). W roku 1951 zastosowanie pomocniczego papierowego filtra pozwoliło na rozdział białek na dyskretne fazy, dające się wybarwiać różnymi barwnikami (Kunkel i Tiselius, 1951). Filtr papierowy zastąpiono octanem celulozy, natomiast obecnie w większości laboratoriów stosuje się elektroforezę na żelu agarozowym lub elektroforezę kapilarną. W roku 1953 Grabar i Williams opisali immunoelektroforezę (Grabar i Williams, 1953). Jedenaście lat później Wilson wprowadził do diagnostyki bardzo czułą metodę o nazwie immunofiksacja (Wilson, 1964).

Koncepcją o przełomowym znaczeniu było porównanie monoklonalnych i poliklonalnych gammapati przedstawił w roku 1961 przez szwedzkiego lekarza Jana Gosta Waldenstroma (Waldenstrom, 1961). Opisał on pacjentów z wąskim pasmem wskazującym hipergammaglobulinemię w badaniu elektroforetycznym jako posiadających białka monoklonalne. Wielu z tych pacjentów chorowało na szpiczaka mnogiego lub makroglobulinemię, jednak u innych nie stwierdzono dowodów na istnienie nowotworu złośliwego. Waldenstrom uznał, że u takich pacjentów występuje „znaczna hipergammaglobulinemia” lub „łagodne białko monoklonalne”. Obecnie stosowanym określeniem tych nieprawidłowości jest MGUS (gammapatia monoklonalna o nieznanym znaczeniu), ponieważ w jej następstwie mogą rozwinąć się zarówno szpiczak mnogi, jak i makroglobulinemia, amyloidoza łańcuchów lekkich (AL) lub inne dyskrazje plazmocytowe. Waldenstrom traktował szerokie pasmo w przypadku hipergammaglobulinemii jako wzrost stężenia białek poliklonalnych. Rozróżnienie między gammapatią monoklonalną a poliklonalną jest niezwykle ważne, ponieważ u chorych z monoklonalną gammapatią zachodzi zazwyczaj proces nowotworowy, natomiast u pacjentów z poliklonalną gammapatią występuje proces zapalny lub reakcja immunologiczna (Kyle, 1978).

PIERWSZE LEKI

W roku 1947 Alwall (Alwall, 1947) opisał, że uretan powodował zmniejszenie stężenia globulin w osoczu, wzrost stężenia hemoglobiny, ustąpienie białkomoczu oraz zmniejszenie liczby komórek plazmatycznych w szpiku u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Przez ponad piętnaście lat uretan stosowano jako lek standardowy. W roku 1966 Holland i wsp. (Holland i wsp., 1966) przeprowadzili randomizowane badanie z udziałem 83 leczonych i nie leczonych pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Pacjentów przydzielono do dwóch grup, z której jedna przyjmowała uretan, a druga placebo. Nie stwierdzono żadnych różnic w obiektywnej poprawie stanu zdrowia ani przeżywalności między dwiema grupami. W roku 1958 Blokhin i wsp. (Blokhin i wsp., 1958) opublikowali dane o korzyściach z zastosowania sarkolizyny (melfalanu) u trzech z sześciu chorych na szpiczaka mnogiego. W roku 1962 Bergsagel i wsp. (Bergsagel i wsp., 1962) donieśli o znacznej poprawie uzyskanej u 8 z 24 chorych ze szpiczakiem mnogim po zastosowaniu melfalanu. W kolejnych badaniach Hoogstraten i wsp. stwierdzili że po podawaniu melfalanu w dawce nasycającej przez jeden tydzień, a następnie leczeniu podtrzymującym uzyskano odpowiedź aż u 78% z 64 pacjentów z świeżo rozpoznany lub wcześniej leczonym szpiczakiem mnogim (Hoogstraten i wsp., 1967)

Skuteczność kortykosteroidów po raz pierwszy badał Maas (Maas, 1962). W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą stwierdził, że monoterapia prednizonem powodowała znaczne obniżenie stężenia globulin w osoczu i wzrost hematokrytu, jednak w porównaniu z grupą placebo nie stwierdzono różnic w przeżywalności. W innym badaniu klinicznym stwierdzono, że prednizon podawany w pojedynczej dawce 200 mg co drugi dzień rano, działał korzystnie na ośmiu z dziesięciu pacjentów ze szpiczakiem, a jego działania uboczne były akceptowalne (McIntyre i wsp., 1985). Klasyczny schemat leczenia polegający na podawaniu melfalanu i prednizonu (MP) wprowadzono do leczenia na podstawie randomizowanego badania klinicznego przeprowadzonego przez Alexaniana i wsp. (Alexenian i wsp., 1969) z udziałem 183 pacjentów. W badaniu tym chorzy leczeni według schematu MP mieli o sześć miesięcy dłuższy okres przeżycia w porównaniu z chorymi, którym podawano tylko melfalan. W roku 1974 Lee i wsp. prowadzili leczenie 36 pacjentów ze szpiczakiem podając im karmustynę, cyklofosfamid, melfalan, winkrystynę oraz prednison (protokół M-2) i stwierdzili doskonałą subiektywną oraz obiektywną odpowiedź na leczenie u 60% pacjentów (Lee i wsp., 1974).

Następnie Case i wsp. stwierdzili odpowiedź na leczenie u 87% z 73 pacjentów ze szpiczakiem leczonych według protokołu M-2 (Case i wsp., 1977). W dużej meta-analizie dotyczącej 4930 osób uczestniczących w dwudziestu randomizowanych badaniach klinicznych dotyczących porównania protokołu MP z różnymi kombinacjami leków wskaźniki odpowiedzi były znacznie wyższe dla chemioterapii skojarzonej. Nie zaobserwowano jednak istotnej różnicy w czasie odpowiedzi ani w całkowitym wskaźniku przeżycia (Myeloma Trialists, 1998). W związku z tym schemat MP przez lata stanowił podstawę leczenia szpiczaka, tzw. „złoty standard leczniczy”. W roku 1957 Thomas i wsp. (Thomas i wsp., 1957) poddali leczeniu sześciu pacjentów (w tym jednego ze szpiczakiem) za pomocą napromieniania całego ciała, chemioterapii, a następnie dożylnych wlewów z komórek szpiku kostnego. Pierwsze udane przeszczepienie szpiku kostnego w leczeniu szpiczaka opisano u dwóch braci bliźniaków (Osserman i wsp., 1982). Fefer i wsp. (Fefer i wsp., 1986) przedstawili pięciu chorych na szpiczaka, u których przeprowadzono transplantację szpiku. Gahrton i wsp. (Gahrton i wsp., 1987) opisali, że u 10 z 14 pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których przeprowadzono allogeniczny przeszczep szpiku kostnego od dawcy spokrewnionego (rodzeństwa) ze zgodnym układem HLA mediana przeżycia wynosiła dwanaście miesięcy. McElwain i Powles (McElwain i Powles, 1983) po raz pierwszy opisali przeszczep autologiczny szpiku kostnego u pacjentów z białaczką plazmocytną. Barlogie i wsp. (Barlogie i wsp., 1987) stosowali melfalan w dawce 140 mg/m² oraz naświetlania całego ciała (dawką 850 cGy), a następnie autologiczny lub allogeniczny przeszczep szpiku kostnego u 6 pacjentów ze szpiczakiem mnogim opornym na chemioterapię. Barlogie opracował schematy intensywnego leczenia z zastosowaniem przeszczepu autologicznego (‘leczenie kompleksowe’), które ostatecznie odegrało główną rolę w terapii wysokodozowanej oraz pozyskiwaniu komórek macierzystych na drodze izolacji z krwi obwodowej jako leczenia standardowego w przypadku szpiczaka. W ciągu minionego dziesięciolecia dokonał się zdecydowany postęp w leczeniu szpiczaka. Talidomid, bortezomib, oraz lenalidomide okazały się wysoce aktywnymi specyfikami w terapii tego nowotworu i leki te będą szczegółowo omówione w dalszych rozdziałach. Od 1975 roku do klasyfikacji klinicznej pacjentów według stadium zaawansowania szpiczaka mnogiego stosuje się skalę Durie-Salmona (Durie i Salmon, 1975). Niemniej jednak system ten ma pewne ograniczenia, szczególnie jeśli chodzi o klasyfikację zmian kostnych. Ostatnio Greipp i wsp. (Greipp i wsp., 2005) opracowali międzynarodową skalę International Staging System (ISS) w oparciu o dane uzyskane od 11171 pacjentów. Poza stadium zaawansowania innymi ważnymi czynnikami rokowniczymi klasyfikującymi pacjentów do grupy wysokiego ryzyka są delecja chromosomu 13 lub hipodiploia wykazana w tradycyjnej analizie kariotypu, delecja

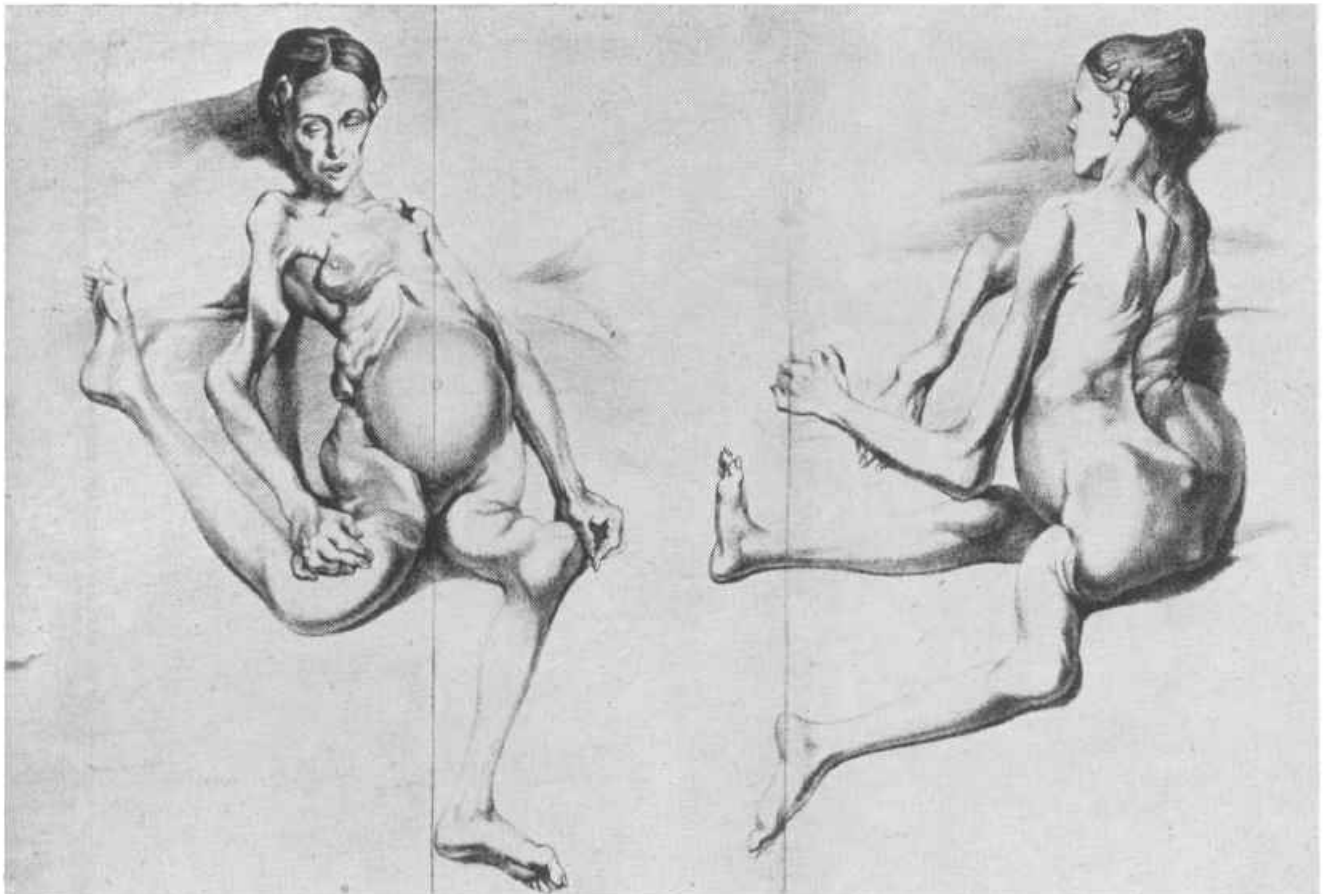
w regionie 17p lub translokacje ciężkich łańcuchów immunoglobuliny t(4;14) lub t(14;16) wykazane w molekularnym badaniu genetycznym oraz wskaźnik znakowania komórek plazmatycznych równy 3% lub wyższy (Dispenzieri i wsp., 2007). Mediana czasu przeżycia pacjentów z cechami wysokiego ryzyka wynosi jedynie od dwóch do trzech lat, nawet w przypadku tandemowego przeszczepu komórek macierzystych, w porównaniu z pięcioletnim lub dłuższym czasem przeżycia u pacjentów ze standardowym ryzykiem zachorowania. Leczenie stosowane obecnie u pacjentów ze szpiczakiem mnogim uległo znacznemu ulepszeniu, jeśli porównać je do pigułek z rabarbaru i naparów ze skórki pomarańczy, które przyjmowała Sarah Newbury w roku 1844 (Solly, 1844). Aktualnie na całym świecie są prowadzone intensywne badania kliniczne oraz prace naukowe z nowymi lekami i substancjami leczniczymi celem znalezienia skutecznego leku, który spowoduje trwałe wyleczenie nowotworu.

Tabela nr 1. Zarys chronologiczny przedstawiający historię i leczenie szpiczaka mnogiego od roku 1844 do czasów współczesnych.

Rok	Historia	Leczenie
1844	Pierwszy udokumentowany opis przypadku	Rabarbar i skórka pomarańczowa (S. Solly)
1845	Odkrycie nieprawidłowego białka w moczu, później nazwanego białkiem Bence-Jonesa	Żelazo i chinina (T. Watson)
1889	Otto Kahler opublikował szczegółowy opis kliniczny szpiczaka mnogiego, nazywanego później "chorobą Kahlera".	
1895	Opis komórek plazmatycznych	
1928	Pierwsze duże badania przypadków szpiczaka	
1939	Identyfikacja pików białka w osoczu	
1947		Uretan (N. Alwall)
1956	Korngold i Lipari zauważyli, że białka Bence'a-Jonesa (BJ) są pokrewne prawidłowym gammaglobulinom surowicy, jak również nieprawidłowym białkom surowicy. Na ich cześć białka Bence'a-Jonesa nazwano Kappa(κ) i Lambda (λ).	
1958	Odkrycie sarkolizyny w Związku Socjalistycznych Republik Radzieckich (aktualnie Rosja); to z niej wywodzi się lek melfalan (Alkeran). Po raz pierwszy możliwe stało się prawdziwe leczenie MM.	Melfalan (N. Blokhin)
1962		Kortykosteroidy (R.E. Maas)
1975	System klasyfikacji stadium zaawansowania Durie-Salmona	
1983		Przeszczepienie autologiczne (T.J. McElwain i R.L. Powles)
1999		Talidomid (S. Singhal i B. Barlogie)
2002		Bortezomib (R.Z. Orłowski)
2002		Lenalidomid (P.G. Richardson i K.C. Anderson)
2003	Powstała w Europie European Myeloma Network	

200 5	Międzynarodowy system klasyfikacji zaawansowania choroby (ISS)	Greipp P.R.
200 5	Klasyfikacja cytogenetyczna	
200 7		Nowe inhibitory proteasomów (Carfilzomib, NPI-0052)
200 9	XII Międzynarodowe Warsztaty dotyczące Szpiczaka Mnogiego – Waszyngton Powstanie International Myeloma Society	Liczne próby kliniczne I, II i III fazy z nowymi lekami

Rycina nr 1. Sara Newbury – trzydziestodziewięcioletnia pacjentka chora na szpiczaka mnogiego opisana przez Solly (1844 r.)



PIŚMIENICTWO:

Alexanian R, Haut A, Khan AU, et al. Treatment for multiple myeloma: combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. JAMA 1969;208:1680-1685

Alwall N. Urethane and stilbamidine in multiple myeloma: report on two cases. Lancet. 1947;2: 388-389.

Angtuaco EJC i wsp. Multiple myeloma: clinical review and diagnostic imaging. Radiology 2004;231:11e23.

Arinkin MI. Die intravitale Untersuchungs-methodik des Knochenmarks. Folia Haematol. 1929;38:233-240.

Barlogie B, Alexanian R, Dicke KA i wsp. High-dose chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation for resistant multiple myeloma. Blood. 1987;70:869-872

Bayne-Jones S, Wilson DW. Immunological reactions of Bence-Jones proteins: II. Differences between Bence-Jones proteins from various sources. Bull Johns Hopkins Hosp. 1922;33:119-125.

Bence Jones H. Chemical pathology. Lancet 1847;2:88-92.

Bergsagel DE, Sprague CC, Austin C, Griffith KM. Evaluation of new chemotherapeutic agents in the treatment of multiple myeloma: IV. L-Phe-nylalanine mustard (NSC-8806). Cancer Chemother Rep. 1962;21:87-99.

Blokhin N, Larionov L, Pervodchikova N, Cheb-otareva L, Merkulova N. Clinical experiences with sarcolysin in neoplastic diseases. Ann N Y Acad Sci. 1958;68:1128-1132.

Cancer ResearchUK.UK multiple myeloma incidence statistics,

<http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/multiplemyeloma/incidence/>.

Case DC Jr, Lee DJ 3rd, Clarkson BD. Improved survival times in multiple myeloma treated with melphalan, prednisone, cyclophosphamide, vin-cristine and BCNU: M-2 protocol. Am J Med. 1977;63:897-903.

Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma: correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975;36:842-854.

Dispenzieri A, Rajkumar SV, Gertz MA i wsp. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy (mSMART): Consensus Statement. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:323-341.

Edelman GM, Gally JA. The nature of Bence-Jones proteins: chemical similarities to polypeptide chains of myeloma globulins and normal gamma-globulins. *J Exp Med*. 1962;116:207-227

Fefer A, Cheever MA, Greenberg PD. Identical-twin (syngeneic) marrow transplantation for hematologic cancers. *J Natl Cancer Inst*. 1986;76: 1269-1273.

Fleischer R XXIV. Ueber das Vorkommen des sogenannten Bence Jones' schen Eiweisskörpers im normalen Knochenmark. *Arch Pathol Anatom Physiol Klin Med*. 1880;80:842-849.

Gahrton G, Tura S, Flesch M i wsp. Bone marrow transplantation in multiple myeloma: report from the European Cooperative Group for Bone Marrow Transplantation. *Blood*. 1987;69:1262-1264.

Geschickter CF, Copeland MM. Multiple myeloma. *Arch Surg*. 1928;16:807-863.

Grabar P, Williams CA. Methode permettant l'étude conjuguee des proprietes electrophoretiques et immunochimiques d'un melange de proteines; application au serum sanguin. *Biochim Biophys Acta*. 1953;10:193-194.

Greipp PR, San Miguel JF, Durie BG i wsp. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005;23:3412-3420.

Heller JD. Die mikroskopisch-chemisch-pathologische untersuchung. Vienna: Braumuller and Seidel; 1846.

Holland JR, Hosley H, Scharlau C i wsp. A controlled trial of urethane treatment in multiple myeloma. *Blood*. 1966;27:328-342.

Hoogstraten B, Sheehy PR, Cuttner J i wsp. Melphalan in multiple myeloma. *Blood*. 1967;30:74-83.

Kyle RA. Multiple myeloma: an odyssey of discovery. *Br J Haematol*. 2000;111:1035-1044.

Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: natural history in 241 cases. *Am J Med*. 1978;64:814-826.

Korngold L, Lipari R. Multiple-myeloma proteins“ III. The antigenic relationship of Bence Jones proteins to normal gamma-globulin and multiple-myeloma serum proteins. *Cancer*. 1956;9: 262-272.

Kunkel HG, Tiselius A. Electrophoresis of proteins on filter paper. *J Gen Physiol.* 1951;35:89-118.

Lee BJ, Sahakian G, Clarkson BD, Krakoff IH. Proceedings: combination chemotherapy of multiple myeloma with alkeran, cytoxan, vincristine, prednisone, and BCNU. *Cancer.* 1974;33:533-538.

Longworth LG, Shedlovsky T, MacInnes DA. Electrophoretic patterns of normal and pathological human blood, serum, and plasma. *J Exp Med.* 1939;70:399-413.

Osserman EF, DiRe LB, DiRe J, Sherman WH, Hersman JA, Storb R. Identical twin marrow transplantation in multiple myeloma. *Acta Haematol.* 1982;68:215-223.

Maas RE. A comparison of the effect of pred-nisone and a placebo in the treatment of multiple myeloma. *Cancer Chemother Rep.* 1962;16:257-259.

McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet.* 1961;2:1358.

McElwain TJ, Powles RL. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet.* 1983;2:822-824.

Mcintyre W. Case of mollities and fragilitas os-sium, accompanied with urine strongly charged with animal matter. *Med Chir Trans Lond.* 1850; 33:211-232.

McIntyre OR, Pajak TF, Kyle RA, Cornwell GG 3rd, Leone L. Response rate and survival in myeloma patients receiving prednisone alone. *Med Pediatr Oncol.* 1985;13:239-243.

Morse D., Dailey R.C. & Bunn J. Prehistoric multiple myeloma. 1974. *Bulletin of the New York Academy of Medicine,* 50, 447-458.

Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy vs melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol.* 1998;16:3832-3842.

Perlzweig WA, Delrue G, Geschicter C. Hyper-proteinemia associated with multiple myelomas: report of an unusual case. *JAMA.* 1928;90:755-757.

Rosenthal N, Vogel P. Value of the sternal puncture in the diagnosis of multiple myeloma. *J Mt Sinai Hosp.* 1938;4:1001-1019.

von Rustizky J: *Dtsch. Z. Chir.* 3: 162, 1873.

Smith A i wsp. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol* 2005;132:410e51.

Solly S. Remarks on the pathology of mollities ossium with cases. *Med Chir Trans Lond.* 1844; 27:435-461.

Waldenstrom J. Studies on conditions associated with disturbed gamma globulin formation

(gammopathies). Harvey Lect. 1961;56:211-231

Waldeyer W. Ueber bindegewebszellen. Arch Microbiol Anat. 1875;11:176-194.

Wilson AT. Direct immunoelectrophoresis. J Immunol. 1964;92:431-434

Wright JH. A case of multiple myeloma. Trans Assoc Am Phys. 1900;15:137-147.

Tiselius A. A new apparatus for electrophoretic analysis of colloidal mixtures. Trans Faraday Soc. 1937;33:524.

Tiselius A, Kabat EA. Electrophoretic study of immune sera and purified antibody preparation. J Exp Med. 1939;69:119-131.

Thomas ED, Lochte HL Jr, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. NEJM 1957;257:491-496.