

Artur JURCZYSZYN¹
 Jan Maciej ZAUCHA²
 Maciej MACHACZKA³
 Sebastian GROSICKI⁴
 Jarosław DYBKO⁵
 Jacek CZEPIEL⁶
 Grzegorz CHARLIŃSKI⁷
 Katarzyna JANDA⁸
 Wanda KNOPIŃSKA-POSŁUSZNY⁹
 Aleksander B. SKOTNICKI¹

¹Oddział Kliniczny Hematologii,
 Szpital Uniwersytecki w Krakowie
 Ordynator:
 Prof. dr hab. med. *Aleksander B. Skotnicki*

²Gdański Uniwersytet Medyczny
 Zakład Propedeutyki Onkologii
 Szpital Morski w Gdyni Gdynskie
 Centrum Onkologii
 Kierownik:
 Prof. dr hab. med. *Wiesław Kruszewski*

³Hematology Center Karolinska, Karolinska
 University Hospital Huddinge,
 Stockholm, Sweden
 Kierownik:
 Prof. dr med. *Per Ljungman*

⁴Oddział Hematologiczny SPZOZ Zespól
 Szpitali Miejskich w Chorzowie
 Ordynator:
 Dr med. *Sebastian Grosicki*

⁵Wrocławski Uniwersytet Medyczny im. Piastów
 Śląskich; Katedra i Klinika Hematologii,
 Nowotworów Krwi i Transplantacji
 Kierownik:
 Prof. dr hab. med. *Kazimierz Kulczkowski*

⁶Klinika Chorób Zakaźnych UJ CM Kraków
 Kierownik:
 Dr hab. med. *Aleksander Garlicki*

⁷Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii
 i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego
 Uniwersytetu Medycznego
 Kierownik:
 Prof. dr hab. n. med. *Wiesław W. Jędrzejczak*

⁸Katedra i Klinika Nefrologii CM UJ Kraków
 Kierownik:
 Prof. dr hab. med. *Władysław Sułowicz*

⁹Oddział Hematologii SPZOZ Ministerstwa
 Spraw Wewnętrznych z Warmińsko-Mazurskim
 Centrum Onkologii w Olsztynie
 Ordynator:
 Dr med. *Wanda Knopińska-Postuszyńska*

Niezbędne wymagania diagnostyczne i zalecenia terapeutyczne w szpiczaku plazmocytowym

Necessary diagnostic requirements and therapeutic recommendations in multiple myeloma

W ciągu ostatnich lat poczyniono znaczne postępy w zakresie diagnostyki i leczenia chorych na szpiczaka plazmocytowego. Dostępne stały się nowe metody oceny biologii oraz zaawansowania choroby, obejmujące badania cytogenetyczne i techniki obrazowania dotyczące w szczególności choroby pozaszpikowej, jak również minimalnej choroby resztkowej. Do praktyki klinicznej wprowadzono nowe, dużo skuteczniejsze leki, co umożliwiło uzyskanie znacznej poprawy w zakresie wyników leczenia. Z drugiej jednak strony, zastosowanie tych leków wiąże się z koniecznością zapobiegania i leczenia skutków ubocznych ich działania. Niniejsza praca omawia nowoczesne metody diagnostyczne i terapeutyczne w kontekście możliwości ich praktycznego zastosowania u chorych na szpiczaka plazmocytowego.

Wstęp

Szpiczak plazmocytowy (szpiczak mnogi, *multiple myeloma* – MM, *plasma cell myeloma*) jest drugim co do częstości nowotworem hematologicznym i stanowi 1% wszystkich nowotworów złośliwych. Szacuje się, że zapadalność na MM wynosi obecnie około 120 000 przypadków rocznie na świecie [24,25]; w 2013 roku żyje ponad milion chorych na MM. Biorąc pod uwagę wynoszącą ponad 70 lat medianę wieku w momencie rozpoznania i szybkie starzenie się populacji światowej, w 2050 roku liczba nowych zachorowań wyniesie prawdopodobnie około 350 000 rocznie. Choć standardyzowane względem wieku wskaźniki zapadalności wyglądają odmiennie w różnych grupach etnicznych, wynosząc od 1,8/100 000 w populacji chińskiej do 11,7/100 000 u mężczyzn z Afryki, to liczby te wskazują, że MM stanowi poważny problem zdrowotny w skali całego świata.

Niniejsza praca poglądowa przedstawia w zarysie stan aktualnej wiedzy i zalecenia potrzebne do podejmowania decyzji nie-

zbędnych w celu zapewnienia odpowiedniej opieki choremu na MM, w tym wyborze najlepszej możliwej strategii terapeutycznej po rozważeniu dostępności nowoczesnych leków i innych metod terapeutycznych. W ciągu ostatnich lat poczyniono znaczne postępy w zakresie zrozumienia biologii i postępowania w przypadku MM [40] oraz ulepszono metodykę charakterystyki cytogenetycznej nowotworu, jak również sposoby oceny zajęcia kości i tkanek miękkich. Oceny stopnia zaawansowania choroby [23] oraz rokowania dokonuje się na podstawie kryteriów International Staging System (ISS). Dodatkowe i cenne klinicznie informacje można uzyskać z wyników badań dodatkowych, takich jak pozytonowa tomografia emisyjna (*positron emission tomography* – PET), tomografia rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging* – MRI) oraz zastosowania technik cytogenetycznych i mikromacierzy określających ekspresję genów. Uzyskano znacznie lepsze wyniki leczenia (wydłużenia mediany życia chorych z 24 do 48 miesięcy)

Adres do korespondencji:
 Dr n. med. Artur Jurczyszyn
 Oddział Kliniczny Hematologii
 Szpital Uniwersytecki w Krakowie
 ul. Kopernika 17, 31-501 Kraków
 tel.: 12 424 76 05, fax: 12 424 74 26
 e-mail: mmjurczy@cyf-kr.edu.pl

Dodatkowe słowa kluczowe:

leczenie
 leczenie wspomagające
 monitorowanie
 ocena odpowiedzi
 rozpoznanie
 szpiczak plazmocytowy

Additional key words:

diagnosis
 monitoring
 multiple myeloma
 response evaluation
 supportive care
 treatment

po wprowadzeniu nowych leków. Ponadto warto zwrócić uwagę fakt, że możliwości terapeutyczne będą się dalej poprawiać. Udoskonalenie leczenia wspomagającego poprzez zwiększenie skuteczności strategii profilaktycznych i postępowania terapeutycznego pozwoliło na lepszą kontrolę objawów choroby.

Wziąwszy pod uwagę mnogość nowych metod diagnostycznych i terapeutycznych, istotna staje się kwestia minimalnych wymagań w postępowaniu w przypadku tak złożonej jednostki chorobowej, jaką jest MM. W niniejszej pracy opisano możliwe podejścia diagnostyczne i terapeutyczne z uwzględnieniem zarówno wykorzystania nowoczesnych, choć kosztownych technologii, jak i ich potencjalnej zastosowalności w kontekście realiów społecznych i gospodarczych.

Ustalenie rozpoznania aktywnego szpiczaka plazmacytowego

Ustalenie rozpoznania MM opiera się na wykryciu monoklonalnych komórek plazmatycznych, białka monoklonalnego i zmian kostnych [29]. Obecność monoklonalnych komórek plazmatycznych należy wykazać u każdego chorego, podczas gdy swoiste dla MM zmiany kostne stwierdza się u około 80% chorych w momencie rozpoznania, a 1–3% pacjentów wykazuje cechy szpiczaka nisko- lub nawet niewydzielającego. Ponadto w różnicowaniu należy wziąć pod uwagę możliwość różnych odmian chorób złośliwych komórek plazmatycznych, takich jak *plazmacytoma solitariae* (czyli guz szpiczakowy odosobniony) z ewentualnym wykrywalnym rozsiewem komórek monoklonalnych, amyloidoza pierwotna, choroba łańcuchów lekkich i choroba łańcuchów ciężkich [9,24].

Rozpoznanie monoklonalnego rozrostu komórek plazmatycznych ustala się zazwyczaj na podstawie wyników biopsji aspiracyjnej i/lub trepanobiopsji szpiku kostnego. Zalecane są obie techniki, chociaż trepanobiopsja nie jest uważana za obowiązkową przez wiele ośrodków. Zaletą biopsji aspiracyjnej szpiku kostnego jest możliwość dalszej charakteryzacji populacji komórek monoklonalnych metodą immunofenotypowania, badania cytogenetycznego z wykorzystaniem fluorescencyjnej hybrydizacji *in situ* (*fluorescence in situ hybridisation* – FISH), konwencjonalnego kariotypowania oraz innych badań, takich jak mikromacierze do badania ekspresji genów. Informacje istotne dla rokowania mogą być uzyskane zarówno przez wykonywanie na komórkach plazmatycznych uzyskanych poprzez sortowanie badania FISH z zastosowaniem sond wykrywających nieprawidłowości obciążone dużym ryzykiem, takich jak *del(17p13)*, *t(4;14)*, *t(14;16)*, *ampl(1q21)* i *del(1p)*, jak i kariotypowanie konwencjonalne, umożliwiające rozróżnienie pomiędzy MM hipo- i hiperdiploidalnym. Obecnie jednak żadnego z tych dwóch badań, podobnie jak i immunofenotypowania, nie uważa się za niezbędne. Trepanobiopsja dostarcza dokładnych informacji odnośnie do stopnia zajęcia szpiku kostnego, innych komórek szpikowych, gęstości naczyń, architektury kości, a dodatkowo pozwala także

na immunohistochemiczną charakteryzację komórek plazmatycznych. Bez względu na minimum jest wykonanie aspiracji szpiku kostnego, a w przypadku odosobnionego szpiczaka kości biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej, choć preferowane jest pozyskanie próbek do badania histologicznego drogą trepanobiopsji.

W celu wykrycia i charakteryzacji immunoglobuliny monoklonalnej należy zbadać zarówno próbki surowicy, jak i moczu. Wolne łańcuchy lekkie (*free light chains* – FLC) należy oznaczać w surowicy i nie zaleca się ich badania w próbkach moczu. W przypadku ponad 80% chorych paraproteinę monoklonalną można łatwo wykryć z zastosowaniem elektroforezy białek surowicy (*serum protein electrophoresis* – SPEP), jednak w przypadku 16–18% pacjentów udaje się wykryć tylko FLC, a u niektórych chorych białka monoklonalnego nie da się wykryć ani w surowicy, ani w moczu. Jeśli paraproteina jest obecna, SPEP pozwala na uzyskanie wyraźnego piku jej odpowiadającego, jednak wykrycie FLC z zastosowaniem tego badania może być trudne lub niemożliwe. Oznaczenie ilościowe FLC jest zawsze zalecane. W celu klasyfikacji izotypu oraz klasy łańcuchów lekkich danej paraproteiny niezbędne jest badanie immunofiksacji białek. W przypadku pacjenta z podejrzeniem lub rozpoznaniem choroby łańcuchów lekkich trzeba przeprowadzić dobową zbiórkę moczu. Należy oznaczyć całkowite dobowe wydalanie białka, a następnie scharakteryzować wydalane białko z zastosowaniem elektroforezy białek moczu (*urine protein electrophoresis* – UPEP) i immunofiksacji białek. Elektroforeza białek moczu jest niezbędna, aby wykluczyć zespół nerczycowy, który zwykle przy rozpoznaniu szpiczaka wskazuje na amyloidozę nerek.

Za standard wstępnego postępowania diagnostycznego nadal uważa się badanie obrazowe całego układu kostnego z zastosowaniem radiografii konwencjonalnej, obejmującej kręgosłup, czaszkę, barki, klatkę piersiową, miednicę oraz kości długie kończyn górnych i dolnych. Wyniki badania całego układu kostnego metodą radiografii konwencjonalnej są niezbędne do zastosowania systemu klasyfikacji stadiów zaawansowania według Duriego i Salmona [25]. Wykorzystuje się je także do oceny zajęcia kości w wielu badaniach klinicznych. Nowsze metody, takie jak tomografia komputerowa (*computed tomography* – CT), MRI oraz PET, charakteryzują się znacznie większą czułością w wykrywaniu swoistych dla szpiczaka zmian kostnych. Dwie pierwsze spośród nich zastosować można do oceny wybranych części ciała lub obrazowania całego układu kostnego. Połączenie tych metod z PET jest natomiast szczególnie użyteczne w wykrywaniu zmian szkalizowanych poza tkanką kostną, jednak nie zaleca się obecnie ich rutynowego stosowania. Lekarze muszą być świadomi faktu, że jedyną zmianą radiologiczną w zakresie układu szkieletowego może być u chorych na MM osteoporoza. Niezbędna jest ocena kliniczna w celu rozróżnienia pomiędzy osteoporozą spowodowaną przez MM a utratą tkanki kostnej wynikającą z innych przyczyn.

W celu oceny zakresu i stopnia aktywności choroby niezbędne są dodatkowe badania laboratoryjne, takie jak określenie stężenia albuminy i β 2-mikroglobuliny, które służą do oceny stopnia zaawansowania według kryteriów ISS [23]. Ponadto zalecane jest wykonanie pełnego badania morfologicznego krwi obwodowej, a także oznaczenie stężeń wapnia i kreatyniny oraz aktywności dehydrogenazy mleczanowej (*lactate dehydrogenase* – LDH). Procedury diagnostyczne kluczowe do ustalenia rozpoznania MM przedstawiono w tabeli I.

Należy również ocenić ogólny stan zdrowotny pacjenta, w tym sprawność ogólną, czynność narządów (nerek, układu sercowo-naczyniowego, szpiku kostnego, układu oddechowego) i stan sprawności umysłowej. Ocena stanu ogólnego pacjenta powinna pomóc zidentyfikować potencjalne choroby towarzyszące, określić ryzyko rozwoju powikłań związanych z leczeniem (w szczególności powikłań zakrzepowo-zatorowych) i podjąć decyzje dotyczące wyboru optymalnego leczenia.

Kryteria rozpoczęcia leczenia

Leczenie należy rozpocząć u każdego chorego, u którego rozpoznano aktywną postać MM, spełniającą kryteria CRAB, który to akronim obejmuje: („C” – *calcium*) zwiększone stężenie wapnia (>12,5 mg/dl), („R” – *renal*) dysfunkcję nerek wynikającą z MM (kreatynina >2,0 mg/dl), („A” – *anaemia*) niedokrwistość (hemoglobina [Hb] <10,0 mg/dl) i („B” – *bones*) aktywne zmiany kostne, a także u pacjentów, u których stwierdza się inne objawy choroby podstawowej [9, 23, 24, 25, 61]. Wyniki niewielkich badań z randomizacją, porównujących wczesne zastosowanie leczenia z terapią o początku odroczonego do czasu wystąpienia objawów lub innego ryzyka ciężkich powikłań wywołanych przez MM, nie wykazały, aby wczesne poddanie leczeniu wiązało się z korzystniejszymi wynikami w zakresie przeżycia. Standard ten został jednak poddany w wątpliwość przez dane z badania hiszpańskiego, wykazujące istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (*progression free survival* – PFS) oraz czasu całkowitego przeżycia (*overall survival* – OS) u obciążonych dużym ryzykiem chorych na MM tłączo się, poddanych natychmiastowemu leczeniu w porównaniu do pacjentów poddanych terapii odroczonej do momentu wystąpienia objawów klinicznych [42]. Do czasu opublikowania pełnych wyników tego i innych badań za standard uważa się jednak rozpoczęcie leczenia w momencie wystąpienia objawów wynikających z MM i/lub u pacjentów spełniających kryteria CRAB.

Monitorowanie

Chorych w trakcie leczenia należy starannie monitorować pod kątem odpowiedzi na terapię, objawów choroby oraz jakichkolwiek toksycznych skutków leczenia. Oprócz oceny klinicznej następujące badania powinny wchodzić w skład rutynowego monitorowania: pełne badanie morfologiczne krwi obwodowej, oznaczenie stężenia kreatyniny i/lub wielkości przesączania kłębuszkowego (*glomerular filtration*

Tabela I

Procedury diagnostyczne kluczowe w przypadku ustalenia rozpoznania szpiczaka plazmocytowego.

Diagnostic procedures essential for establishing the diagnosis of multiple myeloma.

Parametr/procedura diagnostyczna	Badanie niezbędne we wszystkich czy w wybranych przypadkach?	Informacja dostarczana przez badanie
Monoklonalne komórki plazmatyczne		
Aspiracja szpiku kostnego i biopsja kości (trepanobiopsja)	U wszystkich chorych początkowo oraz podczas dalszej obserwacji w celu udokumentowania CR* i PD**	Zajęcie szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne; umożliwia badanie cytogenetyczne z wykorzystaniem FISH***, immunofenotypowanie, badanie immunocytochemiczne, kariotypowanie konwencjonalne, zastosowanie mikromacierzy do badania ekspresji genów
Białko monoklonalne		
Elektroforeza białek surowicy	U wszystkich chorych początkowo, a podczas dalszej obserwacji u wszystkich pacjentów z wykrywalnym komponentem M. W trakcie dalszej obserwacji, powinno się ją wykonywać także, choć w dłuższych odstępach czasu, u chorych z ujemnym wynikiem oznaczenia w kierunku komponentu M w surowicy.	Białko M, ewentualne zmniejszenie stężeń immunoglobulin innych niż paraproteina
Elektroforeza białek moczu (z dobowej zbiórki moczu)	U wszystkich chorych początkowo, a u wszystkich pacjentów z wykrywalnym białkiem M początkowo i podczas dalszej obserwacji. W trakcie dalszej obserwacji, powinno się ją wykonywać także, choć w dłuższych odstępach czasu, u chorych z ujemnym wynikiem oznaczenia w kierunku komponentu M w moczu.	Białko M; w przypadku obecności albuminy wskazuje na uszkodzenie kłębuszków nerkowych (amyloidoza)
Nefelometria immunoglobulin w surowicy	U wszystkich chorych początkowo, a podczas dalszej obserwacji u pacjentów z wykrywalną paraproteina w surowicy.	Przeszacowuje ilość białka M u chorych ze szpiczakiem IgG i w rzadkich przypadkach szpiczaka IgM. Dostarcza informacji o zmniejszeniu stężeń immunoglobulin o izotypie innym niż związany ze szpiczakiem
Elektroforeza immunofiksacyjna	U wszystkich chorych początkowo w surowicy, a w moczu u pacjentów z proteinurią (z dobowej zbiórki moczu)	Identyfikuje izotyp oraz klasę łańcuchów lekkich paraproteiny, potwierdza CR
Oznaczenie wolnych łańcuchów lekkich	U wszystkich chorych ze szpiczakiem typu choroby łańcuchów lekkich lub szpiczakiem niskowydzielającym	Ocena pacjentów ze szpiczakiem typu choroby łańcuchów lekkich lub niskowydzielającym
Zmiany kostne swoiste dla szpiczaka		
Badanie obrazowe układu kostnego z zastosowaniem radiografii konwencjonalnej	U wszystkich chorych początkowo, a podczas dalszej obserwacji u pacjentów z podejrzeniem choroby kości	Ocena zakresu choroby kości i postępującej choroby kości
CT****, MRI*****, PET*****, PET/CT, PET/MRI	Obecnie zalecane wyłącznie do wykrywania choroby pozaszpikowej lub podejrzenia ucisku na rdzeń kręgowy	Ocena choroby pozaszpikowej. Większa czułość w przypadku zmian kostnych swoistych dla szpiczaka; PET dostarcza informacji na temat aktywności choroby
Dodatkowe badania laboratoryjne		
Albumina, β2-mikroglobulina, morfologia krwi obwodowej, wapń, kreatynina, LDH*****, białko całkowite	U wszystkich chorych początkowo i w trakcie dalszej obserwacji	Dostarcza informacji na temat czynności narządów i agresywności choroby (LDH)

* CR – odpowiedź całkowita

** PD – choroba postępująca

*** FISH – fluorescencyjna hybrydyzacja in situ

**** CT – tomografia komputerowa

**** MRI – tomografia rezonansu magnetycznego

***** PET – pozytonowa tomografia emisyjna

***** LDH – dehydrogenaza mleczanowa

rate – GFR), oznaczenie stężenia wapnia, albuminy, β2-mikroglobuliny, LDH, analiza ilościowa białka monoklonalnego (białka M) z zastosowaniem elektroforezy, nefelometrii lub badania FLC w przypadku MM nisko- lub nawet niewydzielającego. Należy pamiętać, że w przypadku szpiczaka IgG i w rzadkich przypadkach szpiczaka IgM, nefelometria może przeszacowywać ilość paraproteiny [55]. W razie wykrycia choroby łańcuchów lekkich powinno się także oznaczyć stężenie białka M w dobowej zbiórce moczu. Badanie w kierunku amyloidu należy wykonać, jeśli zachodzi podejrzenie jego obecności. W czasie aktywnego leczenia zalecane jest comiesięczne badanie surowicy i moczu w kierunku obecności białek. Gdy choroba wejdzie w fazę *plateau*, przedział czasowy pomiędzy oznaczeniami można jednak znacznie wydłużyć (np. do 2–3 miesięcy), o czym powinien zdecydować lekarz prowadzący. Odpowiedź na leczenie należy oceniać według kryteriów Europejskiej

Grupy Przeszczepiania Krwi i Szpiku Kostnego (*European Group for Blood and Marrow Transplantation – EBMT*) [9] oraz ich opublikowanych później nowelizacji i modyfikacji [28,66].

Badanie szpiku kostnego uzyskanego metodą aspiracji i trepanobiopsji należy wykonywać tylko w razie podejrzenia, że wystąpiła odpowiedź całkowita (*complete response – CR*) na leczenie. Wyjątkiem jest szpiczak niewydzielający – w jego przypadku badanie szpiku jest niezbędne przy każdej ocenie odpowiedzi. W trakcie obserwacji lub leczenia podtrzymującego badanie szpiku kostnego wykonuje się tylko wówczas, gdy podejrzewa się postęp/nawrót choroby.

Badanie obrazowe układu kostnego z zastosowaniem radiografii lub MRI czy CT jest zalecane w przypadku MM umiejscowionego, choroby pozaszpikowej lub podejrzenia ucisku na rdzeń kręgowy. W trakcie aktywnego leczenia badanie obra-

zowe układu kostnego z wykorzystaniem odpowiednich metod należy wykonywać wyłącznie wówczas, gdy stwierdzi się nowe objawy związane z układem kostnym lub podejrzewa się chorobę postępującą (*progressive disease – PD*). Szczególnie ważne jest, aby wybrać metodę obrazowania najlepiej nadającą się do oceny występujących objawów. Wstępne dane kliniczne wskazują na istotne znaczenie rokownicze negatywnych wyników PET u chorych z nowo rozpoznany MM, poddanych leczeniu indukcyjnemu i następowemu przeszczepieniu własnych komórek macierzystych (*autologous stem cell transplantation – ASCT*) [77].

Leczenie**Chorzy kwalifikujący się do przeszczepu**

Chorych, których uznano za kwalifikujących się do ASCT, należy poddać 3–4 cykлом czynnego leczenia indukcyjnego z następowym pozyskaniem komórek macie-

rzystych, leczeniem wysokodawkowanym i przeszczepieniem komórek macierzystych. Niestety nie przeprowadzono badań ukierunkowanych na ustalenie optymalnej liczby cykli leczenia przed włączeniem terapii wysoko dawkowej. Opublikowano prace, w których przedstawiono opis zastosowania nawet ponad czterech cykli leczenia [67]. W przypadku suboptymalnej odpowiedzi na cztery cykle leczenia indukcyjnego zaleca się jednak wykonanie ASCT bez modyfikacji oryginalnego planu terapeutycznego, ponieważ wiadomo, że sam zabieg transplantacji poprawia odpowiedź na leczenie. Alternatywę dla takiej taktyki stanowi podanie chorego dodatkowym cyklem leczenia indukcyjnego, a nawet zmiana schematu terapii indukcyjnej. Potencjalne korzyści płynące z tego podejścia nie zostały jak na razie formalnie potwierdzone.

Najlepszym rozwiązaniem, co ustalono w kilku badaniach z randomizacją [12,13,27,48,63,67,71], jest zastosowanie trzylekowego schematu terapii indukcyjnej, zawierającego bortezomib (tabela II). W krajach, w których bortezomib nie jest dostępny jako lek pierwszego rzutu, rozwiązaniem może być użycie schematu CTD (cyklofosfamid + talidomid + deksametazon) [22, 50]. Stosować można także schematy dwulekowe, takie jak bortezomib z deksametazonem, lenalidomid skojarzony z deksametazonem lub talidomid z deksametazonem, chociaż w przypadku tego ostatniego wykazano

mniej skuteczną w porównaniu ze schematem VTD (bortezomib + talidomid + deksametazon) [13,67]. Gdy nie jest możliwe zastosowanie ani schematu opartego na bortezomibie, ani CTD czy schematu lenalidomid skojarzony z deksametazonem, przy braku innych opcji, w wybranych sytuacjach (ale nie jest to obecnie zalecane), schematem z wyboru może być w niektórych krajach VAD (winkrystyna + doksorubicyna + deksametazon).

Leczenie kondycjonujące poprzedzające zabieg przeszczepienia powinno się przeprowadzić z zastosowaniem melfalanu w dawce 200 mg/m² (schemat MEL200). U chorych, u których stwierdza się nie najlepszy stan ogólny i upośledzoną czynność narządową, można rozważyć podanie melfalanu w dawce 140 mg/m². Ogólnie rzecz biorąc, powinno się przeprowadzić jeden zabieg ASCT, wykazano jednak, że chorzy, u których uzyskuje się wynik gorszy niż bardzo dobra odpowiedź częściowa (*very good partial response* – VGPR), odnoszą korzyści z powtórnego przeszczepu. Ostatnio czyni się wysiłki, by poprawić skuteczność schematu MEL200 poprzez dołączenie bortezomibu przed i po zastosowaniu melfalanu.

Leczenie pierwszego rzutu u chorych niepoddawanych procedurze przeszczepu

Opierając się na wynikach badań fazy III demonstrujących wyższość tych sche-

matów nad chemioterapią konwencjonalną, zalecane schematy leczenia u chorych niekwalifikujących się do terapii wysokodawkowanej lub w przypadku braku dostępności procedur transplantacyjnych obejmują MPT (melfalan + prednizon + talidomid), MPV (melfalan + prednizon + bortezomib) i CTD [19,20,21,28,52,69]. Leczeniu należy poddawać chorych aż do uzyskania najlepszej możliwej odpowiedzi, do maksymalnie 9–12 cykli (czyli maksymalnie do 9–12 miesięcy). Jeżeli schematy te nie są dostępne, skutecznym rozwiązaniem okazać się mogą takie schematy, jak VCD (bortezomib + cyklofosfamid + deksametazon) lub VTD oraz zastosowanie schematów dwulekowych, na przykład VD (bortezomib + deksametazon), vD (nisko dawkowy bortezomib + deksametazon), LD (lenalidomid + deksametazon) i TD (talidomid + deksametazon) (tabela III). Dawkowanie deksametazonu i innych leków należy dostosować do wieku i tolerancji chorego. Bortezomib należy podawać podskórnie, najlepiej w schemacie raz na tydzień.

Dostępność opisanych powyżej metod leczenia może się znacznie różnić pomiędzy krajami, zwłaszcza tymi o odmiennej sytuacji gospodarczej. W sytuacji braku dostępności nowoczesnych opcji terapeutycznych użyteczną opcją leczniczą u chorych na MM obciążonych małym ryzykiem, a także u chorych bezobjawowych lub z objawami słabo wyrażonymi może być schemat MP

Tabela II

Schematy leczenia indukcyjnego poprzedzającego wysokodawkowaną chemioterapię i przeszczepienie komórek macierzystych.

Induction therapy regimens preceding high-dose chemotherapy and stem cell transplantation.

Główny składnik	Opcja z wyboru: schematy trzylekowe oparte na bortezomibie	Schematy dwulekowe	Schematy czterolekowe
Oparte na bortezomibie	PAD*, VCD**	VD***	
Oparte na bortezomibie oraz lekach immunomodulujących	VRD****, VTD*****		VRDC*****, VDTC*****
Oparte na lenalidomidzie		LD*****, Ld*****	
Oparte na talidomidzie	TAD*****, CTD*****	TD*****	
Jeśli żaden nowoczesny lek nie jest dostępny	VAD*****		

* PAD – bortezomib + doksorubicyna + deksametazon

** VCD – bortezomib + cyklofosfamid + deksametazon

*** VD – bortezomib + deksametazon

**** VRD – bortezomib + lenalidomid + deksametazon

***** VTD – bortezomib + talidomid + deksametazon

***** VRDC – bortezomib + rytuksymab + deksametazon + cyklofosfamid

***** VDTC – bortezomib + deksametazon + talidomid + cyklofosfamid

***** LD – lenalidomid + deksametazon

***** Ld – lenalidomid + niska dawka deksametazonu

***** TAD – talidomid + doksorubicyna + deksametazon

***** CTD – cyklofosfamid + talidomid + deksametazon

***** TD – talidomid + deksametazon

***** VAD – winkrystyna + doksorubicyna + deksametazon

Tabela III

Schematy leczenia u chorych niekwalifikujących się do wysokodawkowanej chemioterapii i przeszczepienia komórek macierzystych.

Treatment regimens for patients not eligible for high dose therapy and stem cell transplantation.

Główny składnik	Opcja z wyboru: schematy trzylekowe oparte na melfalanie lub cyklofosfamidzie	Schematy dwulekowe	Schematy czterolekowe
Talidomid	MPT*, CTD**	TD***	
Bortezomib	MPV****, VCD*****	VD*****, vD*****	VMPT*****
Talidomid + bortezomib	VTD*****		
Lenalidomid		LD*****, Ld*****	
Jeśli żaden nowoczesny lek nie jest dostępny		MP*****	

* MPT – melfalan + prednizon + talidomid

** CTD – cyklofosfamid + talidomid + deksametazon

*** TD – talidomid + deksametazon

**** MPV – melfalan + prednizon + bortezomib

***** VCD – bortezomib + cyklofosfamid + deksametazon

***** VD – bortezomib + deksametazon

***** vD – nisko-dawkowy bortezomib + deksametazon

***** VMPT – bortezomib + melfalan + prednizon + talidomid

***** VTD – bortezomib + talidomid + deksametazon

***** LD – lenalidomid + deksametazon

***** Ld – lenalidomid + niska dawka deksametazonu

***** MP – melfalan + prednizon

(melfalan + prednizon). Warto też dodać, że nowe, niedawno zarejestrowane leki, takie jak carfilzomib i pomalidomid znajdują się obecnie w fazie badań porównujących ich skuteczność w pierwszym rzucie leczenia ze schematami o ustalonym znaczeniu. Wyniki wstępne tocących się badań wskazują, że nowe leki mogą przewyższać aktywnością leczenie dotychczas uznane za rutynowe.

Leczenie konsolidujące i podtrzymujące

Terapię konsolidującą definiuje się jako intensywny kurs leczenia, włączany głównie w celu poprawy jakości odpowiedzi, stosowany przez ograniczony czas. Dostępne są obecnie wyniki badań nad zastosowaniem bortezomibu, schematu VRD (bortezomib + lenalidomid + deksametazon), lenalidomidu z deksametazonem oraz schematu VTD lub TD [3,11,35,45,68]. Konsolidacja po ASCT z zastosowaniem schematu VTD zwiększała odsetek pacjentów, u których stwierdzano remisję molekularną (ujemny wynik w kierunku minimalnej choroby resztkowej [*minimal residual disease* – MRD]) za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy (*polymerase chain reaction* – PCR) [75]. Pacjenci osiągający ujemne wyniki w zakresie MRD charakteryzowali się istotnie wydłużonym PFS, co prawdopodobnie przełoży się także na dłuższe OS. Ponieważ dane dotyczące czasu przeżycia w przypadku leczenia konsolidującego schematem VTD nie są jeszcze dostępne, nie zalecono jak dotąd jego rutynowego stosowania w praktyce klinicznej.

Terapię podtrzymującą mającą na celu wydłużenie czasu trwania remisji przy zachowaniu dobrej jakości życia, a przede wszystkim poprawę w zakresie OS, rozpoczyna się po skutecznym leczeniu indukcyjnym. Leczenie podtrzymujące z zastosowaniem talidomidu wydłużało PFS we wszystkich, a OS w trzech z sześciu przeprowadzonych badań [2,6,37,54,72,73], przy czym głównym czynnikiem ograniczającym była tolerancja leku. U pacjentów w podeszłym wieku wykazano poprawę odnośnie do PFS przy leczeniu podtrzymującym z zastosowaniem talidomidu, niestety bez towarzyszącego wpływu na OS [39,54]. Bortezomib stosowano w monoterapii lub w skojarzeniu z talidomidem po ASCT [67,71], a także z talidomidem lub prednizonem u pacjentów w podeszłym wieku [43]. Gdy stosowano bortezomib u chorych kwalifikujących się do ASCT zarówno w leczeniu indukcyjnym, jak i podtrzymującym, zauważono istotną poprawę w zakresie PFS i OS w porównaniu z talidomidem. Należy jednak zaznaczyć, że badanie raportujące te dane zaprojektowano tak, iż jednoznaczna ocena skuteczności bortezomibu jako leku podtrzymującego nie jest możliwa [71]. Połączenie bortezomibu i talidomidu prowadziło u młodszych chorych do lepszych wskaźników PFS w porównaniu z leczeniem podtrzymującym z zastosowaniem samego talidomidu lub interferonu [67]. U pacjentów w podeszłym wieku leczenie podtrzymujące z zastosowaniem bortezomibu z talidomidem skutkowało dłuższym PFS w porównaniu z terapią bortezomibem skojarzonym z prednizonem, choć jak dotąd (badanie w toku) przeżycie w obu

Chory:
 •wiek
 •neuropatia obwodowa
 •upośledzenie czynności nerek
 •upośledzenie czynności szpiku kostnego
 •inne zaburzenia i choroby towarzyszące

Szczyzak plazmocytowy:
 •t(4;14)
 •del(17p13)
 •amp(1q21)
 •choroba pozaszpikowa
 •białaczka plazmatycznokomórkowa

Wyniki uprzedniego leczenia		
Tak	Odpowiedź na leczenie pierwszego rzutu	Nie
Dobra	Tolerancja leczenia	Zła
Tak	Okres od uprzedniego leczenia >6 miesięcy	Nie
Tak	Okres od uprzedniego leczenia >24 miesiące (w przypadku przeszczepienia komórek macierzystych z organizmu pacjenta)	Nie



Powtórzyć leczenie pierwszego rzutu



Zastosować lek z innej grupy

Rycina 1

Algorytm postępowania w przypadku wyboru metody leczenia szpiczaka plazmocytozowego nawrotowego lub opornego.

Scheme of the decision tree for the selection of treatment in relapsed or refractory myeloma.

grupach jest porównywalne [43]. Leczenie schematem VMPT (bortezomib + melfalan + prednizon + talidomid) i następnie VT (bortezomib + talidomid) prowadziło u chorych w podeszłym wieku do dłuższego PFS w porównaniu do zastosowania samej terapii indukcyjnej schematem VMP (bortezomib + melfalan + prednizon), przy czym badanie to zaprojektowano tak, że nie pozwala ono na ocenę znaczenia leczenia podtrzymującego z zastosowaniem schematu VT dla obserwowanego efektu [58].

Leczenie podtrzymujące lenalidomidem oceniano w jednym badaniu przeprowadzonym u chorych w podeszłym wieku [59] i w dwóch badaniach z udziałem pacjentów młodszych [3,44]. Wszystkie trzy badania wykazały znaczne wydłużone PFS przy leczeniu podtrzymującym z zastosowaniem lenalidomidu, chociaż poprawę w zakresie OS odnotowano jak dotąd tylko w jednym spośród dwóch badań obejmujących wykonanie przeszczepu.

W przypadku kilku badań dotyczących leczenia podtrzymującego konieczny jest dłuższy okres obserwacji oraz ocena efektów długoterminowych, zanim stosowanie terapii podtrzymującej będzie można uwzględnić w ramach postępowania rutynowego. Ponadto należy dokonać bilansu potencjalnych korzyści względem możliwej tolerancji leczenia przez chorego, jakości jego życia oraz możliwych opcji terapeutycznych w przypadku nawrotu MM. W chwili obecnej nie zaleca się stosowania leczenia podtrzymującego poza badaniami klinicznymi [40].

Leczenie choroby nawrotowej i opornej

Rozwój nawrotu MM (definiowany jako zwiększenie stężenia białka monoklonalnego o ponad 25% i o ponad 0,5 g/dl) może następować powoli bez klinicznie obserwowalnych objawów przedmiotowych i podmiotowych albo szybko z ewentualnymi powikłaniami klinicznymi. Zastosowanie leczenia jest konieczne u chorych objawowych i/lub

z obecnymi groźnymi powikłaniami. Wybór rodzaju terapii zależy od charakterystyki indywidualnej pacjenta, cech nowotworu (takich jak cytogenetyka), skuteczności i tolerancji poprzedniego leczenia, liczby uprzednich kursów leczenia, możliwych pozostałych opcji terapeutycznych, a także odstępu czasowego od ostatniej terapii [31]. Leków potencjalnie neurotoksycznych, na przykład bortezomibu czy talidomidu, należy unikać w przypadku polineuropatii, a u pacjentów, u których stwierdza się upośledzoną czynność szpiku, powinno się wybierać leki o mniejszej mielotoksyczności. U chorych mieszkających z dala od ośrodków klinicznych, w których są leczeni na MM, lepszym rozwiązaniem może być zastosowanie leczenia doustnego.

U młodszych chorych rozważyć można przeprowadzenie powtórnego zabiegu ASCT, pod warunkiem, że u pacjenta odnotowano dobrą odpowiedź na uprzednie ASCT oraz PFS dłuższe niż co najmniej 12 miesięcy oraz zgromadzono wystarczającą liczbę komórek do przeszczepienia. Szansa na dobrą odpowiedź wzrasta wraz z wydłużaniem się okresu, jaki upłynął od poprzedniego leczenia. Podobnie u chorych w podeszłym wieku można powtórzyć terapię zastosowaną w pierwszym rzucie, a w przypadku wielu uprzednich kursów leczenia także ostatni z nich, pod warunkiem że prowadził on do istotnej odpowiedzi nowotworu, był dobrze tolerowany, a PFS trwało co najmniej sześć miesięcy.

Innym rozwiązaniem u chorych na MM nawrotowego lub opornego może być bendamustyna podawana w monoterapii lub w połączeniu z deksametazonem i lenalidomidem. W badaniu fazy drugiej wykazano, że bendamustyna w skojarzeniu z lenalidomidem i niskodawkowym deksametazonem wywołuje co najmniej odpowiedź częściową (*partial response* – PR) u 52% chorych na MM nawrotowego lub opornego, poddawanych uprzednio bardzo intensywnemu leczeniu przeciwszczyzakowemu [36].

Zmianę schematu terapeutycznego na

leczenie drugiego i dalszych rzutów zaleca się w razie niezadowolającej odpowiedzi, szybkiego nawrotu i złej tolerancji na leczenie. Jeśli tylko terapia jest odpowiednio tolerowana, należy ją kontynuować aż do czasu uzyskania najlepszej możliwej odpowiedzi. Pozostaje niejasne, czy stosowanie leczenia podtrzymującego lub kontynuacja terapii aż do momentu następnego nawrotu lub rozwoju nietolerancji poprawiają wyniki terapeutyczne. Rycina 1. przedstawia algorytm postępowania w przypadku MM nawrotowego lub opornego.

Szczególne wyzwanie stanowi MM oporny na nowoczesne leki. Jeśli jest taka możliwość, chorych na ten nowotwór można włączyć do badania klinicznego z zastosowaniem nowych, eksperymentalnych metod leczenia. Alternatywnie można ich poddać leczeniu paliatywnemu z zastosowaniem leków alkilujących w połączeniu z kortykosteroidami, dużymi dawkami deksametazonu lub starszych schematów, takich jak DCEP (deksametazon + cyklofosfamid + etopozyd + cysplatyna) lub DT-PACE (deksametazon + talidomid, cysplatyna + doksorubicyna + cyklofosfamid + etopozyd). Jednak jest to leczenie toksyczne, a korzyści płynące z jego stosowania są krótkotrwałe.

Przeszczepienie allogeniczne

Allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych (*allogeneic stem cell transplantation* – allo-SCT) jest postrzegane w dalszym ciągu jako jedyna metoda terapii pozwalająca na wyleczenie MM. Jednakże pomimo wprowadzenia do leczenia z użyciem allo-SCT tak zwanego kondycjonowania o zmniejszonej intensywności (*reduced intensity conditioning* – RIC), śmiertelność okołoprzeszczepowa (*transplant related mortality* – TRM), poważne bliskie i odległe powikłania allo-SCT (np. ostra i przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi, zakażenia) oraz wysoki odsetek nawrotów znacząco ograniczają możliwość stosowania allo-SCT u większości chorych na MM. Opublikowane badania, w których porównywano zastosowanie ASCT z sekwencyjnie wykonanym ASCT + RIC allo-SCT z uwagi na sprzeczne wyniki tych badań nie dały jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, która z tych metod jest bardziej wartościowa [31,61]. Aktualnie nie ma wystarczających danych, aby rekomendować allo-SCT jako leczenie standardowe w jakiegokolwiek grupie chorych na MM. Jednak allo-SCT można indywidualnie rozważyć w odniesieniu do silnie zmotywowanych, dobrze poinformowanych młodszych chorych, posiadających dawkę rodzinnego lub dawkę niespokrewnionego, w pełni zgodnego co najmniej w zakresie układu zgodności tkankowej (HLA): HLA-A, HLA-B, HLA-C oraz HLA-DR1. Konsekwencją powyższego jest oczywiście zalecenie, aby allo-SCT w leczeniu MM stosowano w ramach kontrolowanych badań klinicznych.

Leczenie wspomagające

Opisane poniżej szczegółowo sposoby podejścia do leczenia wspomagającego w MM podsumowano w tabeli IV.

Tabela IV

Sposoby podejścia do leczenia wspomagającego.

Supportive care strategies.

Powikłanie	Postępowanie
Choroba kości	Podawanie bisfosfonianów (pamidronian, kwas zoledronowy) Suplementacja wapnia, witaminy D Radioterapia miejscowa Interwencje chirurgiczne w przypadku występowania złamań lub ryzyka złamań
Zakażenia	Szczepienie przeciwko wirusowi grypy A i B, podtypowi H1N1 wirusa grypy typu A, wirusowi ospy wietrznej i półpaśca, pneumokokom i <i>Haemophilus influenzae</i> Antybiotykoterapia profilaktyczna u chorych obciążonych dużym ryzykiem Acyklowir u chorych leczonych bortezomibem W przypadku udokumentowanego zakażenia konieczne jest szybkie działanie
Niedokrwistość	Podawanie erytropoetyny (10 000 j. trzy razy w tygodniu lub 40 000 j. raz w tygodniu) Podawanie darbepoetyny (150 µg raz w tygodniu lub 450 µg co trzy tygodnie) Przetaczanie krwinek czerwonych w razie wystąpienia ciężkich objawów oraz u pacjentów, którzy nie odpowiadają na erytropoetynę lub nie są kandydatami do leczenia erytropoetyną
Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	Sposób podejścia dostosowany do ryzyka: 1 czynnik ryzyka*: aspiryna w dawce 81–325 mg 2 czynniki ryzyka: heparyna drobnocząsteczkowa lub warfaryna w pełnej dawce (docelowy INR** wynosi 2,0–3,0) Warfaryna w pełnej dawce lub heparyna drobnocząsteczkowa może być wskazana u chorych, których leczenie obejmuje talidomid lub lenalidomid w połączeniu z wysokimi dawkami deksametazonu lub doksorubicyną
Polineuropatia	Staranne monitorowanie Dostosowywanie dawki i/lub schematu leczenia***
Ból	Radioterapia miejscowa lub interwencje chirurgiczne Leki przeciwbólowe podawane na podstawie trójstopniowej drabiny analgetycznej stworzonej przez WHO****

*Ocena czynników ryzyka – patrz tekst główny

**INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany

***Patrz tabela V

****WHO – Światowa Organizacja Zdrowia

Zapobieganie chorobie kości i jej leczenie

Jednym z objawów MM są choroby kości, takie jak osteoporoza, osteoliza, a bardzo rzadko osteoskleroz. Znaczna utrata masy kostnej powoduje ciężkie powikłania prowadzące do bólu i pogorszenia jakości życia. Podstawą leczenia pozostają bisfosfoniany, ponieważ wykazano, że zmniejszają one częstość występowania złamań patologicznych trzonów kręgow, incydentów/powikłań związanych z układem kostnym (*skeletal-related events* – SREs) i bólu [46]. Porównano działanie kwasu zoledronowego i podawanego drogą doustną kwasu kłodronowego w bardzo licznej grupie chorych na MM i stwierdzono wyższość tego pierwszego pod względem OS oraz SREs [51]. Pamidronian jest kolejnym aminobisfosfonianem, nad którym prowadzono intensywne badania u chorych na MM. Stosowana dawka wynosi zazwyczaj 90 mg co cztery tygodnie. Wykazano jednak, że mniejsza dawka (30 mg) jest równie skuteczna i lepiej tolerowana [30]. Ustalenie optymalnego czasu trwania leczenia z zastosowaniem bisfosfonianów wymaga dalszych badań klinicznych. Bisfosfoniany należy odstawić po dwóch latach u chorych, którzy osiągnęli CR, można kontynuować u pacjentów z chorobą aktywną, a także włączyć ponownie u tych pacjentów, których choroba spełnia kryteria progresji [29]. Co ciekawe, badanie MRC IX wykazało, że w porównaniu do terapii kwasem kłodronowym, leczenie z zastosowaniem kwasu zoledronowego przez okres co najmniej dwóch lat wiązało się z istotną poprawą w zakresie OS, co

może sugerować, iż leczenie przez okres dłuższy od powszechnie zalecanych dwóch lat może przynieść znaczne korzyści [53]. By to potwierdzić, potrzebne są jednak dalsze badania kliniczne. O tym, czy denosumab, monoklonalne przeciwciało skierowane przeciwko ligandowi aktywatora receptora czynnika jądrowego κ B (*receptor activator of nuclear factor κ B ligand* – RANKL), okaże się alternatywą w leczeniu MM, zadczydają wyniki trwającego obecnie dużego badania z randomizacją oceniającego denosumab w porównaniu z kwasem zoledronowym.

Ponadto w razie rozpoznania choroby kości i leczenia bisfosfonianami należy stosować suplementację wapnia i witaminy D3. Miejscowa radioterapia kości (20–40 Gy) prowadzi zazwyczaj do szybkiej redukcji bólu. Należy ją jednak stosować rozsądnie, żeby uniknąć nieodwracalnego upośledzenia prawidłowej czynności szpiku kostnego. Miejscowa radioterapia powinna być stosowana tak, by obejmować wyłącznie zmiany szpiczakowe [5]. W razie niewielkiej liczby bolesnych złamań kompresyjnych kręgosłupa natychmiastowe złagodzenie bólu może przynieść przeprowadzenie zabiegu kyfoplastyki balonowej lub wer-tebroplastyki [7]. Zabieg wer-tebroplastyki polega na podaniu cementu kostnego (polimetylmetakrylat – PMM) do trzonu kręgu pod kontrolą radiofluoroskopową i jest dostępny na oddziałach neurochirurgii oraz ortopedii. Kyfoplastyka stanowi modyfikację tego zabiegu, polegającą na wstępnym rozszerzeniu uszkodzonego kręgu za pomocą balonu, co pozwala na częściowe lub całkowite odtworzenie anatomicznego kształtu

kręgu. W pewnych przypadkach niezbędna może być osteosynteza lub inna metoda ortopedycznego leczenia złamań kości długich czy innych powikłań kostnych. Zachęcające wyniki leczenia kwasem zoledronowym uzyskane u chorych bez jawnej klinicznie choroby kości przed rozpoczęciem leczenia wskazują, że bisfosfoniany powinno się podawać wszystkim chorym wymagającym chemioterapii przeciwszpizczakowej. Obecnie nie istnieją odmienne od dotyczących populacji ogólnej zalecenia odnośnie do stosowania pomiaru gęstości kości metodą absorpcjometrii rentgenowskiej (*dual-energy X-ray absorptiometry* – DEXA).

Zapobieganie zakażeniom

Zakażenia są częstymi i nierzadko poważnymi powikłaniami MM. W sposób istotny zwiększają umieralność i w związku z tym ich leczenie powinno być bardzo aktywne [41,56,74]. Co ważne, ryzyko wystąpienia zakażenia jest największe podczas pierwszych cykli chemioterapii, a następnie podczas epizodów czynnej choroby. W związku z często występującym deficytem immunologicznym dotyczącym odporności humoralnej i komórkowej chorzy na MM obciążeni są większym ryzykiem rozwoju zakażeń bakteriami otoczkowymi, takimi jak pneumokoki i *Haemophilus influenzae*, a także zakażeniami wirusowymi. Chociaż odpowiedź na szczepienie jest często upośledzona u chorych na MM [66], zaleca się szczepienie profilaktyczne przeciwko grypie, wirusowi ospy wietrznej i półpaśca, pneumokokom i *H. influenzae*. Przeciw wirusowi grypy powinno się szczepić również personel medyczny i krewnych chorego, mimo że dane popierające to postępowanie są dość ograniczone. W przypadku wykrycia ciężkich niedoborów odporności u chorych na MM nie wolno stosować szczepionek żywych, ponieważ w tej grupie występuje szczególnie duże ryzyko wywołania zakażenia, nawet jeżeli patogen jest atenuowany. W sytuacji rekonstrukcji układu immunologicznego szczepienia mogą być wznawiane. Jeśli do immunizacji dochodzi w trakcie stanu immunosupresji, zaleca się dodatkowe szczepienie po trzech miesiącach od rekonstrukcji układu immunologicznego.

U chorych leczonych z zastosowaniem schematów zawierających bortezomib zalecane jest rutynowe podawanie acyklowiru. Opublikowane wyniki badań nad skutecznością profilaktycznej antybiotykoterapii są sprzeczne [57,76]. Ryzyko zakażenia bakteryjnego zależy od wielu czynników, takich jak status choroby podstawowej, rodzaj i intensywność terapii MM oraz od stanu immunologicznego pacjenta. Chorzy obciążeni dużym ryzykiem wystąpienia zakażenia odniosą prawdopodobnie korzyści z profilaktycznego stosowania fluorochinolonów lub trimetoprimu z sulfametoksazolem (kotrimoksazolu), natomiast u pozostałych pacjentów profilaktyka może nie być pomocna. Wykazano, że dożylnie podawanie immunoglobulin zmniejsza zapadalność na zakażenia u chorych na MM w fazie plateau, przy czym efekt ten jest najsilniejszy u pacjentów z upośledzoną odpowiedzią na Pneumovax [14]. Nie zaleca się rutynowego stosowania profilaktyki flukonazolem, przy

czym wyjątek mogą stanowić chorzy leczeni dużymi dawkami glikokortykosteroidów oraz pacjenci obciążeni dużym ryzykiem kandydozy skóry i błon śluzowych. Profilaktykę przeciw *Pneumocystis jirovecii* z zastosowaniem kotrimoksazolu można rozważyć u chorych poddawanych przeszczepieniu komórek macierzystych.

Zakażenia czynne należy rozpoznawać natychmiast, a leczenie empiryczne należy włączać tak szybko, jak to tylko możliwe. Odpowiednich modyfikacji leczenia empirycznego należy dokonywać zaraz po uzyskaniu wyników posiewów z krwi i innych badań.

Niewydolność nerek

Niewydolność nerek stanowi poważne powikłanie skutkujące zwiększonym ryzykiem zakażeń i krótszym czasem przeżycia [4]. W celu podjęcia właściwych działań terapeutycznych konieczne jest różnicowanie pomiędzy niewydolnością nerek o charakterze niewynikającym z obecności paraproteiny a upośledzeniem czynności nerek wywołanym właśnie przez nią. Przyczyny niewydolności nerek niewynikające z obecności paraproteiny obejmują zakażenia, nefrotoksyczne działanie leków, hiperkalcemię, odwodnienie, nadmierną lepkość krwi, nacieczenie nerek przez komórki szpiczakowe oraz inne możliwe przyczyny zaburzenia czynności nerek. Niewydolność nerek wynikająca z toksycznego działania paraproteiny, czyli łańcuchów lekkich może manifestować się jako nefropatia waleczkowa, zespół nerczycowy, nefropatia śródmiąższowa oraz zespół Fanconiego. Optymalna terapia niewydolności nerek ukierunkowana na przywrócenie ich czynności jest niezwykle istotna dla zwiększenia prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie przeciwszpizczakowe oraz dla wydłużenia czasu przeżycia [18].

Bezpośrednio po ustaleniu, że to łańcuchy lekkie stanowią przyczynę niewydolności nerek, należy przerwać podawanie wszystkich potencjalnie nefrotoksycznych leków, a także zapewnić odpowiednie nawodnienie organizmu oraz utrzymać prawidłowy bilans płynów. Powinno się także rozważyć zastosowanie alkalizacji. Ponadto trzeba wybrać skuteczny schemat terapii MM pozwalający zmniejszyć ilość chorobotwórczych łańcuchów lekkich. Zalecane leczenie przeciwszpizczakowe obejmuje talidomid, lenalidomid i bortezomib. Udowodniono, że wszystkie te leki są skuteczne u chorych, u których rozpoznano upośledzenie czynności nerek, a ponadto przy zastosowaniu każdego z nich odnotowano poprawę czynności nerek [17,18,38]. Zaleca się także stosowanie wysokich dawek deksametazonu w trakcie pierwszego cyklu leczenia [1,15,22]. W przypadku schematów leczenia opartych na talidomidzie nie jest konieczne dostosowywanie jej dawki w zależności od GFR. W razie stężenia kreatyniny przekraczającego 3,0 mg/dl obserwowano jednak nasilone epizody hiperkalemii oraz częste występowanie toksycznych powikłań spowodowanych podawaniem talidomidu. Schematy terapii oparte na bortezomie nie wymagają dostosowywania dawki do GFR, zaleca się wręcz podawanie tego leku w pełnej dawce w celu szybkiego osiągnięcia odpowiedzi.

W przypadku każdego schematu opartego na lenalidomidzie niezbędne jest ustalenie dawki w zależności od GFR. Odnośnie do stosowania mechanicznych urządzeń w celu usunięcia łańcuchów lekkich jak na razie nie udowodniono korzyści z zastosowania plazmaferezy. Pomimo że dostępne są już obiecujące wyniki badań, nie do końca ustalono, jaką rolę w usuwaniu FLC odgrywają specjalne filtry dializacyjne. Należy natomiast podjąć wszelkie środki w celu zapobieżenia zakażeniom, a w przypadku rozwoju ostrego zakażenia natychmiast włączyć odpowiednie leczenie.

Niedokrwistość

Niedokrwistość stanowi częste powikłanie MM występujące u większości (40–100%) chorych w zależności od definicji, intensywności leczenia i wieku pacjenta [8]. Patogeneza niedokrwistości w MM jest zazwyczaj wieloczynnikowa. Często występuje niedokrwistość przewlekła towarzysząca chorobie nowotworowej i niedokrwistość wynikająca z leczenia przeciwszpizczakowego. Wyraźne skutki występowania niedokrwistości odnotowuje się najczęściej u tych chorych na MM, którzy są w podeszłym wieku. Leczenie z zastosowaniem czynników stymulujących erytropoezę (*erythropoiesis-stimulating agents* – ESA) należy rozważyć u poddanych chemioterapii chorych, u których stężenie Hb jest mniejsze niż 10 g/dl. Zalecane jest podawanie erytropoetyny (10 000 j. trzy razy w tygodniu lub 40 000 j. raz w tygodniu) lub darbopoetyny (150 µg raz w tygodniu lub 500 µg co trzy tygodnie). Leczenie należy przerwać, jeśli po sześciu tygodniach stosowania nie stwierdza się żadnej odpowiedzi definiowanej jako zwiększenie stężenia Hb o 1 g/l lub więcej. Ponadto, leczenie należy przerwać w przypadku zwiększenia stężenia Hb do powyżej 12 g/dl. Warto zaznaczyć, że wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (American Society of Hematology – ASH) i Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (American Society of Clinical Oncology – ASCO) zalecają przerwanie leczenia już po osiągnięciu stężenia Hb o wartości 10 g/dl [65]. Ponadto szczególną uwagę należy zwrócić na ryzyko wystąpienia zakrzepów, zwłaszcza u chorych, u których stosuje się leki immunomodulujące [60]. Wreszcie dożylną suplementację żelaza należy rozważyć w przypadku występowania bezwzględnej lub czynnościowej (wysycenie transferyny [transferrin saturation – TSAT] <20%) niedoboru żelaza. Przetaczanie krwinek czerwonych należy stosować z umiarem u tych chorych, u których Hb nie przekracza 8 g/dl i którzy nie odpowiadają na erytropoetynę lub nie są kandydatami do leczenia ESA w związku z potencjalnym ryzykiem wystąpienia u nich skutków ubocznych. Przetaczanie krwinek czerwonych jest jednak wyraźnie zalecane u chorych, u których występują ciężkie objawy związane z niedokrwistością, oraz gdy istnieje konieczność uzyskania natychmiastowej poprawy.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

U chorych na MM występuje zwiększone ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zato-

rowej (venous thromboembolism – VTE) [60,70], nasilane dodatkowo przez indywidualne czynniki osobnicze oraz przez niektóre rodzaje leczenia przeciwspiczakowego, zwłaszcza z zastosowaniem talidomidu i lenalidomidu. Występowanie epizodów VTE wiąże się z krótszym czasem przeżycia. Dlatego jednym z ważnych celów leczenia chorych na MM jest profilaktyka VTE [34].

U każdego chorego należy dokonać oceny pod kątem występowania możliwych czynników ryzyka, takich jak otyłość, przebyte epizody VTE, powikłania sercowo-naczyniowe lub wszczepiony rozrusznik serca, schorzenia towarzyszące (choroby układu krążenia, przewlekłe choroby nerek, cukrzyca, ostre zakażenia i unieruchomienie), operacje chirurgiczne (zabiegi z zakresu chirurgii ogólnej, jakiegokolwiek znieczulenie i uraz). Ponadto należy wziąć pod uwagę fakt stosowania erytropoetyny i obecność zaburzeń układu krzepnięcia. W przypadku występowania co najwyżej jednego czynnika ryzyka profilaktyka obejmować powinna podawanie aspiryny w dawce 75–150 mg, natomiast przy obecności co najmniej dwóch czynników ryzyka należy zastosować heparynę drobnocząsteczkową lub warfarynę w pełnej dawce. Docelowo międzynarodowy współczynnik znormalizowany (international normalized ratio – INR) wynosi dla leczenia warfaryną 2,0–3,0. Abstrahując od indywidualnych czynników ryzyka, podanie heparyny drobnocząsteczkowej lub warfaryny należy rozważyć, jeżeli stosowane leczenie przeciwspiczakowe obejmuje wysokie dawki deksametazonu, doksorubicynę lub chemioterapię wielolekową w połączeniu z talidomidem lub lenalidomidem [33,60].

Polineuropatia

Polineuropatia (PNP) może stanowić powikłanie ograniczające dawkowanie leków i możliwe rodzaje leczenia MM. U około 15% chorych na MM występuje PNP wynikająca z przyczyn innych niż leczenie przeciwspiczakowe. Spośród czynników ryzyka należy wymienić cukrzycę, intensywne spożycie alkoholu, niedobór witaminy B₁₂ oraz samą chorobę i przyczyny nieznaną [64]. Najczęściej PNP rozwija się jako skutek uboczny leczenia talidomidem i/lub bortezomibem.

Talidomid wywołuje przede wszystkim uszkodzenie zwojów rdzeniowych i neurytów, natomiast leczenie bortezomibem najczęściej uszkadza zwoje rdzeniowe i małe włókna nerwowe [16]. Polineuropatie wywołane przez talidomid i bortezomib różnią się także pod względem obrazu klinicznego. Neurotoksyczne działanie talidomidu wywołuje raczej zależną od dawki neuropatię czuciową niż ruchową, objawiającą się osłabieniem czucia, parestezjami i bólem. Na początku najczęściej pojawia się odczuwanie klucza lub osłabienie czucia w palcach nóg lub czasami w palcach rąk, które rozprzestrzenia się następnie wzdłuż kończyn dolnych i górnych. Polimorfizmy niektórych genów sprzyjają rozwojowi neuropatii indukowanej talidomidem [32]. W związku z tym, że badania elektrofizjologiczne nerwów nie pozwalają na odpowiednie monitorowanie występowania i początków PNP [47], oceny ryzyka należy dokonywać bardzo starannie, najlepiej z wykorzystaniem kwestionariuszy wypełnianych przez pacjenta, w których ocenia się występowanie i nasilenie objawów. Obecnie nie istnieje leczenie przyczynowe PNP, a terapia objawowa charakteryzuje się bardzo małą skutecznością. Jako że możliwość uzyskania poprawy klinicznej w zakresie pełnoobjawowej polekowej PNP jest niewielka, zdecydowanie najważniejsze jest wczesne rozpoznanie rozwijającej się neuropatii i odpowiednie zmniejszenie dawki leku lub przerwanie terapii.

Leczenie bortezomibem często prowadzi do obwodowej PNP czuciowej, mogącej się wiązać z występowaniem bólu, zwłaszcza przy wyższych stopniach klinicznego zaawansowania neuropatii [62,63]. Wyniki niedawnych badań wskazują na istotną rolę podłoża genetycznego w determinowaniu podatności chorego na wystąpienie PNP indukowanej bortezomibem (*bortezomib-induced PNP* – BiPNP) [10,63]. Zalecenia odnośnie do redukcji dawki u chorych, u których występuje PNP indukowana talidomidem lub bortezomibem, zebrano w tabeli V. Zalecenia dotyczące BiPNP stworzono dla bortezomibu podawanego drogą dożylną. Obecnie powinno się je także stosować u chorych leczonych bortezomibem podawanym drogą podskórną, która to jednak forma

terapii rzadziej wiąże się z występowaniem BiPNP [49]. Po przerwaniu leczenia bortezomibem u większości chorych następuje poprawa w zakresie BiPNP, chociaż całkowite ustąpienie neuropatii odnotowuje się u mniejszości pacjentów.

Leczenie bólu

Pierwszym krokiem w leczeniu bólu powinno być ustalenie jego pochodzenia, jakości i nasilenia. Ma to na celu umożliwienie wdrożenia odpowiedniej metody uśmierzenia bólu ukierunkowanej na konkretną jego przyczynę, charakter i stopień nasilenia. Oprócz środków przeciwbólowych, które należy stosować, opierając się na trójstopniowej drabinie analgetycznej leczenia bólu stworzonej przez Światową Organizację Zdrowia (*World Health Organization* – WHO; <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>), zalecane metody leczenia bólu obejmują także radioterapię miejscową lub interwencje chirurgiczne. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (*non-steroidal anti-inflammatory drugs* – NSAIDs) są skuteczne w łagodzeniu bólu wywołanego szpiczakową chorobą kości. Należy je jednak stosować z zachowaniem ostrożności, ponieważ jednym z ich możliwych skutków ubocznych jest zmniejszenie przesączania kłębuszkowego, które może pogarszać już istniejące upośledzenie czynności nerek lub do niego prowadzić. Jeżeli nie udaje się osiągnąć odpowiedniej kontroli bólu z zastosowaniem nieopiodowych środków przeciwbólowych, zalecane jest włączenie leków opiodowych. Należy przyjąć podwójną strategię stosowania środków opiodowych obejmującą postacie długo działające dla opanowania bólu podstawowego oraz krótko działających do leczenia bólu przebiegającego [26]. O ile to tylko możliwe, powinno się wybierać nie pozajelitową, lecz doustną lub przezskórną drogę podawania leku. Pomocne może być wykorzystanie wizualnej skali analogowej do samodzielnej oceny bólu przez pacjenta. Koniecznie należy być przygotowanym na wypadek potrzeby leczenia bólu przebiegającego. Ponadto częścią kompleksowego sposobu podejścia do terapii bólu powinno być stosowanie odpowiednich leków uzupełniających, takich jak środki przeczysz-

Tabela V

Modyfikacja dawkowania talidomidu lub bortezomibu u chorych z neuropatią wywołaną tymi lekami.

Thalidomide or bortezomib dosage modifications in patients with drug-induced neuropathy.

Polineuropatia wywołana przez talidomid		Polineuropatia wywołana przez bortezomib	
Stopień zaawansowania neuropatii	Modyfikacja	Stopień zaawansowania neuropatii	Modyfikacja
1	Zmniejszenie dawki talidomidu o 50%	1	Jeżeli pacjent otrzymuje bortezomib dwa razy w tygodniu, należy zmniejszyć aktualną dawkę leku o jeden stopień* lub przejść na podawanie leku raz w tygodniu Jeżeli pacjent otrzymuje bortezomib raz w tygodniu, należy zmniejszyć aktualną dawkę leku o jeden stopień*
2	Odstawienie talidomidu Jeśli neuropatia ustępuje do stopnia 1 lub bardziej, można ponownie rozpocząć leczenie dawką zmniejszoną o 50%	1 z towarzyszącym bólem lub 2	Tak jak powyżej, lecz gdy pacjent już otrzymuje bortezomib tylko raz w tygodniu, należy rozważyć czasowe przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki leku o jeden stopień* Jeśli neuropatia ustępuje do stopnia 1 bez bólu lub bardziej, można ponownie rozpocząć leczenie bortezomibem podawanym raz w tygodniu w zmniejszonej dawce
3 i 4	Odstawienie talidomidu	2 z towarzyszącym bólem lub 3 lub 4	Odstawienie bortezomibu

*Zmniejszenie o jeden stopień oznacza redukcję dawki z 1,3 mg/m² do 1,0 mg/m² lub 1,0 mg/m² do 0,7 mg/m², w zależności od aktualnie podawanej dawki

czające, leki przeciwwymiotne (na początku leczenia opioidami), kortykosteroidy i leki przeciwdepresyjne.

Podsumowanie i wnioski

Do właściwego ustalenia rozpoznania MM, oceny zaawansowania choroby, włączenia odpowiedniej terapii przeciwszpiczakowej i monitorowania jej wyników oraz zapobiegania jej działaniom niepożądanym i/lub ich leczenia, a także terapii objawowej MM konieczne są odpowiednie kwalifikacje, doświadczenie i zaangażowanie w leczenie chorego. Bardzo ważna jest współpraca interdyscyplinarna pomiędzy hematologiem, radioterapeutą, neurologiem, nefrologiem, psychologiem, neurochirurgiem a ortopedą. Wszelkie działania oraz wysiłki zespołu leczącego powinny zmierzać do wydłużenia życia oraz optymalizacji długiej i trudnej terapii podmiotowo traktowanego pacjenta.

Piśmiennictwo

- Alexanian R., Dimopoulos M.A., Delasalle K., Barlogie B.: Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood* 1992, 80, 887.
- Attal M., Harousseau J.L., Leyvraz S. et al.: Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006, 108, 3289.
- Attal M., Lauwers-Cances V., Marit G. et al.: Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2012, 366, 1782.
- Augustson B.M., Begum G., Dunn J.A. et al.: Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002 – Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J. Clin. Oncol.* 2005, 23, 9219.
- Balducci M., Chiesa S., Manfreda S. et al.: Impact of radiotherapy on pain relief and recalcification in plasma cell neoplasms: long-term experience. *Strahlenther. Onkol.* 2011, 187, 114.
- Barlogie B., Attal M., Crowley J. et al.: Long-term follow-up of autotransplantation trials for multiple myeloma: update of protocols conducted by the intergroupe francophone du myelome, southwest oncology group, and university of arkansas for medical sciences. *J. Clin. Oncol.* 2010, 28, 1209.
- Berenson J., Pflugmacher R., Jarzem P. et al.: Balloon kyphoplasty versus non-surgical fracture management for treatment of painful vertebral body compression fractures in patients with cancer: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011, 12, 225.
- Birgegård G., Gascón P., Ludwig H.: Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European CANCERANAEMIA SURVEY. *Eur. J. Haematol.* 2006, 77, 378.
- Bladé J., Samson D., Reece D. et al.: Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *Br. J. Haematol.* 1998, 102, 1115.
- Broyl A., Corthals S.L., Jongen J.L. et al.: Mechanisms of peripheral neuropathy associated with bortezomib and vincristine in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a prospective analysis of data from the HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Lancet Oncol.* 2010, 11, 1057.
- Cavo M., Pantani L., Petrucci M.T. et al.: Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2012, 120, 9.
- Cavo M., Rajkumar S.V., Palumbo A. et al.: International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood* 2011, 117, 6063.
- Cavo M., Tacchetti P., Patriarca F. et al.: Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet* 2010, 376, 2075.
- Chapel H.M., Lee M., Hargreaves R. et al.: Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. The UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma. *Lancet* 1994, 343, 1059.
- Czyż J., Warzocha K.: Szpiczak plazmocytowy – zasady postępowania w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii. *Hematologia* 2012, 3, 255.
- Delforge M., Bladé J., Dimopoulos M.A. et al.: Treatment-related peripheral neuropathy in multiple myeloma: the challenge continues. *Lancet Oncol.* 2010, 11, 1086.
- Dimopoulos M.A., Roussou M., Gkotzamanidou M. et al.: The role of novel agents on the reversibility of renal impairment in newly diagnosed symptomatic patients with multiple myeloma. *Leukemia* 2012, doi: 10.1038/leu.2012.182.
- Dimopoulos M.A., Terpos E., Chanan-Khan A. et al.: Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J. Clin. Oncol.* 2010, 28, 4976.
- Dmoszyńska A.: Postępy w diagnostyce i leczeniu szpiczaka plazmocytozy. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, 2007, 2, 70.
- Dmoszyńska A.: Szpiczak mnogi – nowe cele leczenia. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, 2008, 5, 172.
- Dmoszyńska A.: Angiogeneza i leczenie antyangiogenne w szpiczaku mnogim. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, 2009, 5 (Supl. A), 56.
- Dmoszyńska A., Walter-Croneck A., Usnarska-Zubkiewicz L. et al.: Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozy oraz innych dyskrzaji plazmocytozy na rok 2013. *Acta Haematol. Pol.* 2013, 44, 3.
- Durie B.G., Harousseau J.L., Miguel J.S. et al.: International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006, 20, 1467.
- Durie B.G., Kyle R.A., Belch A. et al.: Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematol. J.* 2003, 4, 379.
- Durie B.G., Salmon S.E.: 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.
- Dy S.M., Asch S.M., Naeim A. et al.: Evidence-based standards for cancer pain management. *J. Clin. Oncol.* 2008, 26, 3879.
- Einsele H., Liebisch P., Langer C. et al.: Velcade, Intravenous Cyclophosphamide and Dexamethasone (VCD) Induction for Previously Untreated Multiple Myeloma (German DSMM Xla Trial). *Blood* 2009, 114, Abstract 131.
- Fayers P.M., Palumbo A., Hulin C. et al.: Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood* 2011, 118, 1239.
- García-Sanz R., Oriol A., de la Rubia J. et al.: Analysis of Zoledronic Acid Therapy for Patients with Multiple Myeloma with Asymptomatic Biochemical Relapse. *Blood* 2012, 120, Abstract 2967.
- Gimsing P., Carlson K., Turesson I. et al.: Effect of pamidronate 30 mg versus 90 mg on physical function in patients with newly diagnosed multiple myeloma (Nordic Myeloma Study Group): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010, 11, 973.
- Jakubowiak A.: Management strategies for relapsed/refractory multiple myeloma: current clinical perspectives. *Semin. Hematol.* 2012, 49 (Suppl. 1), S16.
- Johnson D.C.: Genetic Variation in ADME Genes Is Associated with Thalidomide Related Peripheral Neuropathy in Multiple Myeloma Patients. *Blood* 2008, 112, Abstract 1675.
- Kristinsson S.Y.: Thrombosis in multiple myeloma. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2010, 2010, 437.
- Kristinsson S.Y., Pfeiffer R.M., Bjorkholm M. et al.: Thrombosis is associated with inferior survival in multiple myeloma. *Haematologica* 2012, 97, 1603.
- Ladetto M., Ferrero S., Drandi D. et al.: long-term results of the GIMEMA VTD consolidation trial in autografted multiple myeloma patients (VEL-03-096): impact of minimal residual disease detection by real time quantitative PCR on late recurrences and overall survival. *Blood* 2011, 118, Abstract 827.
- Lentzsch S., O'Sullivan A., Kennedy R.C. et al.: Combination of bendamustine, lenalidomide, and dexamethasone (BLD) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma is feasible and highly effective: results of phase 1/2 open-label, dose escalation study. *Blood* 2012, 119, 4608.
- Lokhorst H.M., van der Holt B., Zweegman S. et al.: A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood* 2010, 115, 1113.
- Ludwig H., Adam Z., Hajek R. et al.: Light chain-induced acute renal failure can be reversed by ortezomib-doxorubicin-dexamethasone in multiple myeloma: results of a phase II study. *J. Clin. Oncol.* 2010, 28, 4635.
- Ludwig H., Adam Z., Tóthová E. et al.: Thalidomide maintenance treatment increases progression-free but not overall survival in elderly patients with myeloma. *Haematologica* 2010, 95, 1548.
- Ludwig H., Durie B.G., McCarthy P. et al.: IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood* 2012, 119, 3003.
- Ludwig H., Zofer N.: Supportive care in multiple myeloma. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2007, 20, 817.
- Mateos M.V., Lopez-Corral L., Hernandez M. et al.: Smoldering Multiple Myeloma (SMM) At High-Risk of Progression to Symptomatic Disease: A Phase III, Randomized, Multicenter Trial Based On Lenalidomide-Dexamethasone (Len-Dex) As Induction Therapy Followed by Maintenance Therapy with Len Alone Vs No Treatment. *Blood* 2011, 118, Abstract 991.
- Mateos M.V., Oriol A., Martínez-López J. et al.: Maintenance therapy with bortezomib plus thalidomide or bortezomib plus prednisone in elderly multiple myeloma patients included in the GEM2005MAS65 trial. *Blood* 2012, 120, 2581.
- McCarthy P.L., Owzar K., Hofmeister C.C. et al.: Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2012, 366, 1770.
- Mellqvist U.H., Gimsing P., Hjertner O. et al.: Improved progression free survival with bortezomib consolidation after high dose melphalan; results of a randomized phase III trial. *Haematologica* 2011, 96, Abstract O-11.
- Mhaskar R., Redzepovic J., Wheatley K. et al.: Bisphosphonates in multiple myeloma: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012, 5, CD003188.
- Mileskin L., Stark R., Day B. et al.: Development of neuropathy in patients with myeloma treated with thalidomide: patterns of occurrence and the role of electrophysiologic monitoring. *J. Clin. Oncol.* 2006, 24, 4507.
- Moreau P., Avet-Loiseau H., Facon T. et al.: Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2011, 118, 5752.
- Moreau P., Pylypenko H., Grosicki S. et al.: Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol.* 2011, 12, 431.
- Morgan G.J., Davies F.E., Gregory W.M. et al.: Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma patients destined for autologous stem-cell transplantation: MRC Myeloma IX randomized trial results. *Haematologica* 2012, 97, 442.
- Morgan G.J., Davies F.E., Gregory W.M. et al.: First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet*

- 2010, 376, 1989.
52. **Morgan G.J., Davies F.E., Gregory W.M. et al.:** Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. *Blood* 2011, 118, 1231.
 53. **Morgan G.J., Davies F.E., Gregory W.M. et al.:** Effects of induction and maintenance plus long-term bisphosphonates on bone disease in patients with multiple myeloma: MRC Myeloma IX trial. *Blood* 2012, 119, 5374.
 54. **Morgan G.J., Gregory W.M., Davies F.E. et al.:** The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood* 2012, 119, 7.
 55. **Murray D.L., Ryu E., Snyder M.R., Katzmann J.A.:** Quantitation of serum monoclonal proteins: relationship between agarose gel electrophoresis and immunonephelometry. *Clin. Chem.* 2009, 55, 1523.
 56. **Nucci M., Anaissie E.:** Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin. Infect. Dis.* 2009, 49, 1211.
 57. **Offidani M., Corvatta L., Polloni C. et al.:** Infectious complications in patients with multiple myeloma treated with new drug combinations containing thalidomide. *Leuk. Lymphoma* 2011, 52, 776.
 58. **Palumbo A., Brinthen S., Rossi D. et al.:** Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J. Clin. Oncol.* 2010, 28, 5101.
 59. **Palumbo A., Hajek R., Delforge M. et al.:** Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2012, 366, 1759.
 60. **Palumbo A., Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A. et al.:** Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008, 22, 414.
 61. **Rajkumar S.V., Harousseau J.L., Durie B. et al.:** Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 2011, 117, 4691.
 62. **Richardson P.G., Delforge M., Beksac M. et al.:** Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia* 2012, 26, 595.
 63. **Richardson P.G., Weller E., Lonial S. et al.:** Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010, 116, 679.
 64. **Richardson P.G., Xie W., Mitsiades C. et al.:** Single-agent bortezomib in previously untreated multiple myeloma: efficacy, characterization of peripheral neuropathy, and molecular correlations with response and neuropathy. *J. Clin. Oncol.* 2009, 27, 3518.
 65. **Rizzo J.D., Somerfield M.R., Hagerty K.L. et al.:** Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update. *J. Clin. Oncol.* 2008, 26, 132.
 66. **Robertson J.D., Nagesh K., Jowitt S.N. et al.:** Immunogenicity of vaccination against influenza, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type B in patients with multiple myeloma. *Br. J. Cancer* 2000, 82, 1261.
 67. **Rosiñol L., Oriol A., Teruel A.I. et al.:** Superiority of bortezomib, thalidomide and dexamethasone (VTD) as induction pre-transplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase III PETHEMA/GEM study. *Blood* 2012, 120, 1589.
 68. **Roussel M., Robillard N., Moreau P. et al.:** Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRD) Consolidation and Lenalidomide Maintenance in Frontline Multiple Myeloma Patients: Updated Results of the IFM 2008 Phase II VRD Intensive Program. *Blood* 2011, 118, Abstract 1872.
 69. **San Miguel J.F., Schlag R., Khuageva N.K. et al.:** Continued Overall Survival Benefit After 5 Years' Follow-up with Bortezomib-Melphalan-Prednisone (VMP) Versus Melphalan-Prednisone (MP) in Patients with Previously Untreated Multiple Myeloma, and No Increased Risk of Second Primary Malignancies: Final Results of the Phase 3 VISTA Trial. *Blood* 2011, 118, Abstract 476.
 70. **Srkalovic G., Cameron M.G., Rybicki L. et al.:** Monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma are associated with an increased incidence of venothromboembolic disease. *Cancer* 2004, 101, 558.
 71. **Sonneveld P., Schmidt-Wolf I.G., van der Holt B. et al.:** Bortezomib Induction and Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the Randomized Phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 Trial. *J. Clin. Oncol.* 2012, 30, 2946.
 72. **Spencer A., Prince H.M., Roberts A.W. et al.:** Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *J. Clin. Oncol.* 2009, 27, 1788.
 73. **Stewart A.K., Trudel S., Bahlis N.J. et al.:** A randomized phase III trial of thalidomide and prednisone as maintenance therapy following autologous stem cell transplantation (ASCT) in patients with multiple myeloma (MM): The NCIC CTG MY.10 trial. *Blood* 2010, 116, Abstract 39.
 74. **Terpos E., Cibeira M.T., Blade J., Ludwig H.:** Management of complications in multiple myeloma. *Semin. Hematol.* 2009, 46, 176.
 75. **Terragna C., Durante S., Zamagni E. et al.:** Molecular remission after bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTD) compared with thalidomide-dexamethasone (TD) as consolidation therapy following double autologous transplantation (ASCT) for multiple myeloma (MM): results of a qualitative and quantitative analysis. *Haematologica* 2011, 96, Abstract P-224.
 76. **Vesole D.H., Oken M.M., Heckler C. et al.:** Oral antibiotic prophylaxis of early infection in multiple myeloma: a URCC/ECOG randomized phase III study. *Leukemia* 2012, 26, 2517.
 77. **Zamagni E., Patriarca F., Nanni C. et al.:** Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood* 2011, 118, 5989.