

dziło do statystycznie istotnego zmniejszenia częstości występowania SREs (24%) w porównaniu z placebo (41%; $p < 0,001$). W ciągu dwóch lat trwania tego badania, u chorych leczonych PAM następowało także zmniejszenie nasilenia bólu kości przy braku pogorszenia QoL [7]. W niedawno opublikowanym badaniu przeprowadzonym u chorych ze świeżo rozpoznanym MM ($n = 504$) wykazano, że podawanie PAM w dawce 30 mg/miesiąc dawało podobne wyniki w zakresie czasu do wystąpienia SRE jak i czasu wolnego od epizodu SRE jak w przypadku stosowania PAM w dawce 90 mg/miesiąc. PAM podawano przez okres co najmniej trzech lat [30]. U chorych leczonych dawką 30 mg/miesiąc obserwowano tendencję w kierunku mniejszego ryzyka wystąpienia martwicy kości w zakresie zuchwy i szczęki (*osteonecrosis of the jaw* – ONJ) i nefrotoksyczności w porównaniu do pacjentów otrzymujących 90 mg/miesiąc [30]. Badanie to miało dostateczną moc statystyczną dla wykazania różnic pomiędzy dawkami w zakresie QoL lecz nie dla porównania występowania SREs.

W erze chemioterapii konwencjonalnej, kwas zoledronowy (*zoledronic acid* – ZOL) wykazywał u chorych na MM co najmniej taką samą jak PAM skuteczność w zakresie zmniejszania częstości występowania SREs

i bólu oraz wydłużania czasu do wystąpienia pierwszego SRE [9,73,74]. Niedawno opublikowane badanie Medical Research Council (MRC) Myeloma IX ($n = 1960$) wykazało, że u chorych ze świeżo rozpoznanym MM, u których oprócz leczenia przeciwszpizczakowego pierwszego rzutu stosowano ZOL, SRE przed progresją choroby wystąpiło u statystycznie istotnie mniejszego odsetka chorych w porównaniu z pacjentami leczonymi CLO (27,0 vs. 35,3%; $p < 0,001$) [56,58]. ZOL zmniejszał ryzyko wystąpienia SREs względem CLO o 26%. Zmniejszenie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek epizodu SRE obserwowano w przypadku leczenia ZOL w porównaniu z CLO zarówno u chorych, u których obserwowano zmiany kostne w momencie włączenia do badania jak i u pacjentów, u których tych zmian nie stwierdzono. Jest to pierwszy przypadek obserwacji zmniejszenia przez BP ryzyka wystąpienia SREs u wymagających wdrożenia leczenia przeciwszpizczakowego chorych na MM, u których w momencie włączenia do badania nie stwierdzono choroby kostnej z zastosowaniem radiografii konwencjonalnej [56]. Ponadto, w porównaniu z CLO, ZOL statystycznie istotnie zmniejszał ryzyko SREs w bez względu na to czy u chorych stosowano leczenie podtrzymujące talidomidem czy też nie [57].

Badanie MRC Myeloma IX wykazało także, iż w porównaniu z CLO, dołączenie ZOL do standardowego leczenia przeciwszpizczakowego pierwszego rzutu zmniejszało ryzyko zgonu o 16% ($p = 0,012$) i wydłużało medianę całkowitego czasu przeżycia (*overall survival* – OS) o 5,5 miesiący (50 vs. 44,5 miesiący) oraz medianę czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (*progression free survival* – PFS) o 2 miesiące (19,5 vs. 17,5 miesiący) [58]. W analizach przeprowadzonych w podgrupach, przewagę ZOL nad CLO pod względem OS obserwowano tylko u chorych z chorobą kostną obecną w momencie włączenia do badania ($HR = 0,82$; $p = 0,0107$) [57].

Również w przypadku innych BPs obserwowano występowanie wpływu na wydłużenie przeżycia w podgrupach chorych. U chorych leczonych chemioterapią przeciwszpizczakową drugiego rzutu oraz PAM stwierdzono granicznie istotne wydłużenie OS względem placebo (tabela II) [8], podczas gdy, również w porównaniu z placebo, CLO dawało korzyść pod względem OS u chorych bez złamań kręgow w momencie wystąpienia objawów choroby [50]. Niedawna metaanaliza wykazała, że ZOL był jedynym BPs związanym z dłuższym OS w porównaniu z placebo [$HR = 0,61$; 95% przedział ufności (*confidence*

Tabela I

Duże badania z grupą kontrolną dotyczące stosowania bisfosfonianów w szpiczaku mnogim (MM).*

Large controlled trials on the use of bisphosphonates in multiple myeloma (MM).

Autorzy (rok)	Bisfosfonian	Dawkowanie	Liczba chorych na MM biorących udział w badaniu	Zmniejszenie ryzyka/występowania SREs**	Korzyść w zakresie przeżycia
Porównanie z grupą kontrolną leczoną placebo					
Lahtinen et al., 1992 [43] Laakso et al., 1994 [42]	CLO***	2,4 g/dobę; doustnie; przez 2 lata	350	Tak	Nie oceniano
McCloskey et al., 1998 [51] i 2001 [50]	CLO	1,6 g/dobę; doustnie	530	Tak	W podgrupie****
Brincker et al., 1998 [14]	PAM*****	300 mg/dobę; doustnie	300	Nie	Nie
Berenson et al., 1996 [7] i 1998 [8]	PAM	90 mg; dożylnie; co 4 tygodnie; 21 cykli	392	Tak	W podgrupie*****
Menssen et al., 2002 [53]	IBN*****	2 mg; dożylnie; co miesiąc	198	Nie	Nie
Porównanie z grupą kontrolną leczoną PAM (90 mg)					
Gimsing et al., 2010 [30]	PAM	30 mg vs. 90 mg; dożylnie; co 4 tygodnie	504	Porównywalne	Bez zmian
Berenson et al., 2001 [9]	ZOL*****	2 lub 4 mg; dożylnie; co miesiąc	108	Tak	Nie oceniano
Rosen et al., 2001 [74] i 2003 [73]	ZOL	4 lub 8 mg; dożylnie; co miesiąc	513	Tak	W podgrupie*****
Porównanie z grupą kontrolną leczoną CLO (1,6 g)					
Morgan et al., 2010 [58], 2011 [56] i 2012 [57]	ZOL	4 mg; dożylnie; co 3-4 tygodnie	1960	Tak	Tak

* Zaadaptowane z pozycji piśmiennictwa [78]. Dane dodatkowe: pozycje piśmiennictwa [30] i [58]

** SREs – powikłania związane z układem kostnym; SREs obejmują nowe zmiany osteolityczne, złamania w obrębie kręgosłupa i poza nim, a także konieczność zastosowania radioterapii lub leczenia chirurgicznego w zakresie układu kostnego

*** CLO – kwas kłodronowy

**** W analizie post-hoc chorzy bez obecnych w momencie włączenia do badania złamań w zakresie kręgosłupa osiągnęli statystycznie istotnie dłuższy czas przeżycia przy leczeniu CLO (mediana: 23 miesiące) w porównaniu z placebo

***** PAM – pamidronian

***** Czas przeżycia wśród pacjentów z chorobą w wyższym stadium zaawansowania był statystycznie istotnie dłuższy w podgrupie leczonej PAM (mediana: 21 vs. 14 miesięcy; $p = 0,041$) po skorygowaniu względem wyjściowego stężenia β_2 -mikroglobuliny i stanu sprawności według skali ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).

***** IBN – kwas ibandronowy

***** ZOL – kwas zoledronowy

***** Korzyść w zakresie przeżycia przy stosowaniu ZOL (w porównaniu z PAM) w podgrupie chorych z wyjściowo zwiększonymi stężeniami fosfatazy alkalicznej swoistej dla kości

Tabela II

Wyniki leczenia u chorych na szpiczaka mnogiego (MM) poddanych terapii z zastosowaniem bisfosfonianów.

Outcomes of bisphosphonate treatment in multiple myeloma (MM) patients.

Badanie/pozycja piśmiennictwa	Grupa badana	Leczenie	Całkowity czas przeżycia			Czas przeżycia wolnego od progresji choroby		
			Mediana, miesiące	HR* (95% CI**)	P	Mediana, miesiące	HR (95% CI)	p
MRC Myeloma IX; Morgan et al., 2010 [58]	Chorzy z nowo rozpoznanym MM	ZOL*** (n = 981)	50	0,842 (0,74-0,96)	0,012	19,5	0,883 (0,80-0,98)	0,018
		CLO**** (n = 979)	44,5			17,5		
Berenson et al., 1998 [8]	Chorzy na MM, u których zastosowano chemioterapię przeciwszpiczakową drugiego rzutu (warstwa 2.)	PAM***** (n = 66)	21	-	0,081	-	-	-
		Placebo (n = 65)	14			-		
McCloskey et al., 2001 [50]	Chorzy bez złamań kręgosłupa w momencie rozpoznania	CLO (n = 73)	59	0,62 (0,43 – 0,87)	0,004	-	-	-
		Placebo (n = 80)	37			-		

* HR – hazard względny

** CI – przedział ufności

*** ZOL – kwas zoledronowy

**** CLO – kwas kłodronowy

***** PAM – pamidronian

interval – CI): 0,28-0,98], ale nie względem innych BPs [54].

Podsumowując, BPs należy włączać u chorych na MM z wykrywalnymi metodą radiografii konwencjonalnej zmianami osteolitycznymi lub bez nich, u których stosuje się leczenie przeciwszpiczakowe, a także u pacjentów z osteoporozą lub osteopenią wywołaną przez MM. Nie wiadomo by ZOL wywierał korzystne efekty u chorych bez choroby kostnej wykrywalnej z zastosowaniem metod takich jak obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging* – MRI) lub pozytonowa tomografia emisyjna (*positron emission tomography* – PET)/tomografia komputerowa (*computed tomography* – CT). Podawany drogą dożylną ZOL a także PAM wykazują porównywalną skuteczność w zakresie zmniejszania ryzyka SREs u chorych z MM, dlatego zaleca się ich stosowanie w celu zapobiegania SREs u chorych z aktywnym MM. Zalecane jest raczej stosowanie dożylnie podawanego ZOL zamiast doustnego CLO, ponieważ ZOL jest znacznie skuteczniejszy w zapobieganiu SREs.

U chorych ze świeżo rozpoznanym MM i chorobą kostną w momencie rozpoznania, w związku z jego działaniami przeciwszpiczakowymi oraz korzyściami w zakresie przeżycia, zaleca się raczej stosowanie ZOL a nie CLO. ZOL jest jedynym BPs, w przypadku którego wykazano bowiem wydłużenie przeżycia w całej analizowanej populacji perspektywnego badania z randomizacją. Wyniki leczenia u chorych na MM niekwalifikujących się do przeszczepu mogą również ulec poprawie po dołączeniu ZOL do terapii przeciwszpiczakowej.

Chorzy z MM bezobjawowym

U chorych z MM bezobjawowym (*asymptomatic MM* – AMM), podawany drogą dożylną PAM (60-90 mg/miesiąc przez 12 miesięcy) zmniejszał zmiany kostne w momencie progresji, ale nie wpływał na ryzyko progresji i czas do jej wystąpienia [24]. Podobnie, dożylny ZOL (4 mg/miesiąc przez 12 miesięcy) zmniejszał ryzyko SRE w momencie progresji, ale nie wpływał na ryzyko progresji u chorych z AMM [61].

Kilkanaście badań relacjonowało użyteczność MRI (stwierdzenie >1 zmiany ogniskowej i obecność rozlanego nacieczenia szpiku) w identyfikacji chorych z AMM obciążonych dużym ryzykiem progresji [32,59]. Nie istnieją dane by BPs wydłużyły PFS w AMM. Dlatego, z wyjątkiem badań klinicznych w grupach chorych obciążonych dużym ryzykiem, nie należy zalecać podawania BPs w AMM.

W przypadku wykrycia osteoporozy w badaniu metodą dwuwiązkowej absorpcjometrii rentgenowskiej (*dual energy X-ray absorptiometry* – DXA), u pacjentów z AMM obciążonym małym i umiarkowanym ryzykiem zalecane jest podawanie BPs w dawkach stosowanych u chorych na osteoporozę. U pacjentów z AMM obciążonym dużym ryzykiem lub jeżeli nie jest możliwe zróżnicowanie pomiędzy utratą kości wywołaną przez MM a związaną z wiekiem, lekarz prowadzący powinien rozważyć zastosowanie dawkowania i schematu podawania BPs takiego jak w przypadku objawowego MM, zwłaszcza u chorych z nieprawidłowościami w MRI.

Chorzy z gammapatią monoklonalną o nieznanym znaczeniu

Chorzy z gammapatią monoklonalną o nieznanym znaczeniu (*monoclonal gammopathy of undetermined significance* – MGUS) są obciążeni dużym ryzykiem osteoporozy i złamań patologicznych [12,39]. U chorych na MGUS z osteopenią i osteoporozą, trzy dawki ZOL (4 mg dożylnie co 6 miesięcy) zwiększały gęstość mineralną kości (*bone mineral density* – BMD) o 15% w obrębie odcinka lędźwiowego kręgosłupa i o 6% w zakresie szyjki kości udowej [10]. W badaniu u 50 chorych z MGUS ze złamaniami kręgow i(lub) osteoporozą, podawany drogą doustną alendronian (70 mg/tydzień) także zwiększał BMD lędźwiowego odcinka kręgosłupa i całego bliższego końca kości udowej o odpowiednio 6,1% i 1,5% [63].

U pacjentów z MGUS, zaleca się podawanie BPs w celu leczenia osteoporozy w zwykłych dawkach stosowanych u chorych na osteoporozę. U pacjentów z MGUS należy rozważyć wykonanie badania metodą

DXA, ponieważ relacjonowano w tej grupie zwiększone ryzyko SREs w porównaniu z grupą kontrolną dobraną pod względem wieku.

Chorzy z izolowaną postacią choroby (plasmocytoma solitariae)

Chorzy z plasmocytoma solitariae i bez danych świadczących o MM nie wymagają leczenia BPs. U takich chorych należy jednak wykonać badanie MRI całego ciała, ponieważ w analizie 17 pacjentów z rozpoznaną izolowaną postacią choroby, we wszystkich 17 przypadkach wykazano obecność dodatkowych zmian ogniskowych lub rozlanego nacieczenia szpiku w MRI, co skutkowało ostatecznym sklasyfikowaniem ich zaawansowania wg systemu Durie-Salmon PLUS jako stadium I MM (76%), stadium II MM (12%) lub stadium III MM (12%) [28].

U chorych z odosobnioną zmianą osteolityczną, ale bez danych świadczących o obecności osteoporozy, leczenie z zastosowaniem BPs nie jest wskazane. W przypadku stwierdzenia osteoporozy, BPs należy stosować w ten sam sposób jak u chorych na osteoporozę. Jeżeli w MRI obserwuje się zmiany mnożące oznaczające szpiczakową chorobę kości, należy włączyć leczenie BPs podawanymi co miesiąc drogą dożylną.

Podawane dożylnie ZOL lub PAM oraz doustny CLO można wykorzystywać do opanowywania bólu związanego ze szpiczakową chorobą kości. W przypadku PAM, dawki 30 mg i 90 mg dawały porównywalne wyniki w zakresie zapobiegania SREs.

Droga podawania

W celu skutecznego zmniejszenia ilości SREs i opóźnienia ich występowania, chorzy na MM powinni ściśle przestrzegać zaleceń i wskazań odnośnie dawkowania BPs. Każdy pacjent, któremu zalecono przyjmowanie BPs powinien zostać pouczony o wadze i istotności stosowania się do schematu ich dawkowania. Chociaż wyniki kilku badań z grupą kontrolną i placebo sugerowały, że w perspektywie długoterminowej chorzy na MM w sposób zadowalający stosują się do zaleceń lekarza dotyczących schematu

przyjmowania doustnych BPs takich jak CLO [43,51], to ogólnie rzecz biorąc współpraca pacjentów nie jest w tym aspekcie najlepsza [22]. Ponadto, wyniki badania MRC Myeloma IX w zakresie wszystkich klinicznych wyników leczenia, w tym zmniejszenia ilości epizodów SREs i wydłużenia OS, wyraźnie pokazują wyższość stosowania podawanego drogą dożylną ZOL w porównaniu z CLO [56-58]. Doustna droga podawania BPs stanowi jednak pewną opcję u chorych, w przypadku których regularne wizyty w szpitalu czy domowa opieka pielęgniarska nie są możliwe.

Podawanie BPs takich jak ZOL lub PAM drogą dożylną przeprowadza się generalnie w warunkach klinicznych jako procedurę ambulatoryjną, ale można je przeprowadzić także w domu [48]. Dożylnie podawania BPs można połączyć z rutynowymi wizytami ambulatoryjnymi. Czas wlewu waha się od 15 minut w przypadku ZOL do 2-4 godzin w przypadku PAM. Jedno badanie wykazało, że w związku z krótszym czasem trwania wlewu, 92% pacjentów preferowało ZOL w porównaniu z PAM [17].

Dożylna droga podawania BPs jest metodą z wyboru. Przeprowadzanie wlewu dożylnego w warunkach domowych lub doustną drogą podawania leku można rozważyć u chorych, w przypadku których wykonanie procedury wlewu w warunkach ambulatoryjnych nie jest możliwe.

Czas trwania leczenia

Dopóki nie będą dostępne wyniki badania Bismarck i innych badań klinicznych analizujących zastosowanie markerów resorpcji kości do ustalania częstości dawkowania BPs, zalecane jest podawanie dożylnych BPs co 3-4 tygodnie.

Analizy podgrup badania MRC Myeloma IX wykazały, że wśród chorych leczonych BPs przez co najmniej 2 lata ($n = 582$), ZOL zmniejszało częstość występowania epizodów SREs w porównaniu z CLO ($p = 0,0102$; test log-rank). Co ważniejsze, w tej samej grupie pacjentów, ZOL w porównaniu z CLO wydłużał OS od momentu początkowej randomizacji (w obu przypadkach mediany jeszcze nie osiągnięto; HR = 0,60; $p = 0,02$) oraz po pierwszej progresji choroby (34 vs. 27 miesięcy; HR = 0,58; $p = 0,03$) [57]. Zalecane jest stosowanie ZOL przez okres dłuższy niż 2 lata oraz do momentu progresji choroby u pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedzi całkowitej (*complete response* – CR) lub bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (*very good partial response* – VGPR), ponieważ nie istnieją dane na temat poprawy w zakresie przeżycia lub ryzyka SREs u chorych z CR/VGPR. Kontynuacji leczenia BPs u tych chorych stanowi bardzo istotną kwestię, ponieważ metody terapii przeciwszpizczakowej oparte na nowocześniejszych lekach zwiększyły odsetki CR/VGPR. Badanie z Francji wykazało, że leczenie podtrzymujące z zastosowaniem samego PAM (mediana czasu obserwacji od momentu randomizacji: 29 miesięcy) nie zmniejsza ryzyka SREs ani nie poprawia przeżycia w porównaniu do braku leczenia podtrzymującego u chorych po chemioterapii wysokodawkowej i autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (*autologous stem cell transplantation* – ASCT)

(mediana czasu obserwacji od momentu randomizacji: 30 miesięcy) [1]. Odsetek VGPR lub CR we wszystkich ramionach tego badania wynosił ponad 55%. Żaden z uczestników badania nie był leczony PAM przed włączeniem go jako leczenia podtrzymującego [1]. Inne, małe badanie retrospektywne przeprowadzone u 44 chorych na MM, którzy pozostawali w utrzymującej się przez >2 lata od leczenia przeciwszpizczakowego remisji, wykazało postępujący wzrost BMD lędźwiowego odcinka kręgosłupa w ciągu trwającej średnio 3 lata obserwacji [76]. Uczestnicy tego badania nie otrzymywali BPs, uznano zatem iż wzrost BMD wynikał z utrzymującej się odpowiedzi na leczenie przeciwszpizczakowe [76]. W związku z tym, testowano także leczenie BPs w niższych dawkach lub dłuższych odstępach czasu [21,30], chociaż z powodu ograniczeń metodologicznych tych badań nie uzyskano ostatecznych konkluzji.

Podsumowując, u wszystkich pacjentów z czynnym MM, należy podawać dożylnie BPs w odstępach 3-4 tygodni. U pacjentów leczonych przez ponad dwa lata, ZOL wydłuża OS i zmniejsza częstość SREs w porównaniu z CLO. Dlatego u chorych którzy nie osiągnęli CR lub VGPR należy go stosować aż do momentu progresji choroby, a także kontynuować po wystąpieniu nawrotu. W przypadku PAM nie istnieją podobne dane kliniczne. Stosowanie PAM można kontynuować u chorych z czynną chorobą w zależności od decyzji lekarza prowadzącego. Podawanie PAM powinno się kontynuować po nawrocie choroby. W przypadku chorych, którzy osiągnęli CR lub VGPR, nie jest jasne jaki jest optymalny czas terapii z zastosowaniem BPs. Uważa się jednak, że w tych grupach chorych, w zależności od decyzji lekarza prowadzącego, BPs należy podawać przez co najmniej 12 miesięcy i nie dłużej niż przez 24 miesiące. W związku z doniesieniami o większej częstości występowania ONJ w przypadku przedłużonego leczenia, u chorych którzy osiągnęli CR lub VGPR można po 1-2 latach leczenia rozważyć zakończenie podawania ZOL lub PAM.

Działania niepożądane

Ogólnie rzecz biorąc, choroby na MM dobrze tolerują leczenie z zastosowaniem BPs. Potencjalne skutki uboczne (*adverse events* – AEs) związane z podawaniem BPs obejmują hipokalcemię i hipofosfatemię, zaburzenia żołądkowo-jelitowe w przypadku podawania drogą doustną, odczyny zapalne w miejscu wkłucia przy podawaniu dożylnym, a także reakcje ostrej fazy w przypadku dożylnego podawania aminobisfosfonianów. Niezbyt częstymi, ale potencjalnie poważnymi AEs związanymi ze stosowaniem BPs są upośledzenie czynności nerek i ONJ.

Lekarze prowadzący powinni pytać chorych o pojawianie się objawów przedmiotowych sugerujących występowanie AEs, a także monitorować pacjentów pod względem rozwoju poważniejszych powikłań. Chorych należy pouczyć w jaki sposób powinni rozpoznawać AEs, a także o znaczeniu wczesnego zgłaszania ich występowania lekarzowi prowadzącemu.

W większości przypadków, hipokalcemia

występująca u przyjmujących BPs chorych na MM jest zwykle względnie łagodna i bezobjawowa. Częstość występowania hipokalcemii objawowej jest u chorych na MM dużo mniejsza niż u pacjentów z guzami litymi. Chociaż ciężką hipokalcemię obserwowano u niektórych pacjentów [64], to wystąpieniu tego zaburzenia można zazwyczaj zapobiec poprzez doustne podawanie wapnia i witaminy D₃. Należy rutynowo stosować suplementację wapnia (600 mg/dobę) i witaminy D₃ (400 IU/dobę), ponieważ u 60% chorych na MM występują niedobory lub zbyt małe zasoby witaminy D₃ [2,45]. Jako że niedobór witaminy D₃ nasila przebudowę kości, rzeczą bardzo ważną jest utrzymanie u chorych prawidłowych zasobów wapnia i witaminy D₃ [75]. U chorych z upośledzoną czynnością nerek, suplementacja wapnia powinna być prowadzona z zachowaniem należytej ostrożności.

Podsumowując, w celu utrzymania równowagi gospodarki wapniowej, należy stosować suplementację wapnia i witaminy D₃. U chorych z niewydolnością nerek, suplementację wapnia należy prowadzić z zachowaniem ostrożności.

Wlewy BPs mogą się wiązać zarówno z zależnymi od dawki jak i prędkości podawania działaniami na czynność nerek. Możliwość uszkodzenia nerek zależy ogólnie rzecz biorąc od stężenia BP w krwioobiegu, a największe ryzyko pojawia się przy podawaniu wysokich dawek lub dużej prędkości wlewu. Zarówno w przypadku ZOL jak i PAM obserwowano ostre uszkodzenie nerek lub wzrost stężenia kreatyniny w surowicy [5,7,31,49,57,58,60,73,74,]. Każdorazowo przed wykonaniem dożylnego wlewu BPs, u chorego należy oznaczyć klirens kreatyniny (*creatinine clearance* – CrCl) w celu ustalenia obecności i ewentualnego stopnia upośledzenia czynności nerek. Chorem z łagodnym-umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek (CrCl: 30-60 ml/min) należy z zachowaniem należytej ostrożności i pod ścisłym nadzorem klinicznym podawać zmniejszone dawki CLO i ZOL [78]. U chorych z upośledzoną czynnością nerek nie zaleca się zmiany czasu trwania wlewu ZOL, natomiast czas trwania wlewu PAM należy wydłużyć do powyżej 4 godzin, a także rozważyć zmniejszenie początkowo zalecanej dawki. Nie jest zalecane stosowanie PAM i ZOL u chorych z CrCl poniżej 30 ml/min.

W tej grupie chorych najbardziej istotne jest wczesne ustalenie rozpoznania. Oprócz CrCl należy monitorować także albuminę w moczu oraz elektrolity w surowicy. Doustny CLO jest przeciwwskazany w przypadku CrCl poniżej 12 ml/min. W celu zminimalizowania ryzyka uszkodzenia nerek, bezwzględnie konieczne jest stosowanie się do zalecanych procedur wlewu pod względem dawkowania, czasu trwania wlewu, stężenia kreatyniny w surowicy i nawodnienia pacjenta. U chorych, u których występują powikłania ze strony nerek, podawanie BPs należy zawiesić do czasu gdy stężenie kreatyniny w surowicy nie osiągnie wartości poniżej 110% wartości sprzed włączenia leczenia. Podsumowując, w celu wczesnego rozpoznania ewentualnej niewydolności nerek, u wszystkich chorych leczonych BPs należy monitorować CrCL, elektrolity w surowicy i

albuminę w moczu.

Kolejnym potencjalnie poważnym powikłaniem leczenia BPs jest ONJ, charakteryzujące się występowaniem uszkodzenia tkanki dziąsła z obnażeniem kości, które nie goi się po 6-8 tygodniach leczenia. W dwóch badaniach retrospektywnych, ONJ wystąpiła u 7,4% i 11% pacjentów [26,81]. Relacjonowano częstsze występowanie ONJ w przypadku stosowania ZOL niż innych BPs. Uważa się też, że dawka kumulacyjna i czas trwania leczenia mają znaczenie dla ryzyka rozwoju ONJ [26,81]. W badaniu MRC Myeloma IX częstość występowania ONJ przy stosowaniu ZOL wynosiła około 1% rocznie (5% przy medianie czasu trwania obserwacji 4,8 lat). U pacjentów biorących udział w tym badaniu nie stosowano obligatoryjnie profilaktyki stomatologicznej [57,58]. ONJ wystąpiła u 4,1% chorych leczonych ZOL przez okres dłuższy niż 2 lata [57]. W innym badaniu prospektywnym porównującym ZOL i denozumab u chorych na guzy lite z przerzutami do kości i pacjentów z MM (10% populacji biorącej udział w badaniu), zapadalność na ONJ wyniosła po dwóch latach leczenia 1,3% w przypadku stosowania ZOL i 1,1% przy leczeniu denozumabem [31]. Dodatkowymi czynnikami ryzyka rozwoju ONJ są zabiegi stomatologiczne, zakażenia miejscowe i leczenie glikokortykosteroidami [3,26,81]. Zastosowanie odpowiednich środków zapobiegawczych w bardzo znacznym stopniu zmniejszyło liczbę przypadków ONJ [27,55,71]. Wyniki badań klinicznych dostarczają poparcia dla ponownej terapii

BPs po wyleczeniu ONJ. Długotrwałe badanie obserwacyjne 97 chorych na MM z ONJ wykazało, że w porównaniu z chorymi u których wystąpiła samoistna ONJ, pacjenci u których ONJ rozwinęła się po zabiegu dentystycznym charakteryzowali się mniejszym prawdopodobieństwem nawrotu lub rozwoju niegojących się zmian po ponownym włączeniu BPs po przerwie związanej z koniecznością wyleczenia pierwszego indukowanego przez BPs ONJ [3]. Nawroty ONJ wiązały się także z ponownym włączeniem leczenia BPs, głównie u chorych z nawrotem MM [3].

Podsumowując, w celu zapobieżenia wystąpieniu ONJ powinno się wdrożyć środki zapobiegawcze. Należy zapewnić chorym kompleksowe badanie stomatologiczne, a także pouczyć ich odnośnie optymalnych sposobów utrzymywania higieny jamy ustnej. Stwierdzone schorzenia stomatologiczne należy wyleczyć przed włączeniem leczenia BPs. Po włączeniu terapii z zastosowaniem BPs powinno się unikać przeprowadzania niekoniecznych inwazyjnych zabiegów dentystycznych, a stan jamy ustnej należy oceniać stomatologicznie przynajmniej raz w roku. Aktualny stan jamy ustnej powinien być oceniany przez lekarza prowadzącego i stomatologa. Jeśli to możliwe, schorzenia stomatologiczne należy leczyć zachowawczo, natomiast gdy konieczne jest jednak przeprowadzenie inwazyjnego zabiegu stomatologicznego, powinno się rozważyć czasowe zawieszenie stosowania BPs. Podawanie BPs należy

przerwać 90 dni przed wykonaniem inwazyjnego zabiegu stomatologicznego (usunięcie zęba, wstawienie implantu zęba i zabieg z zakresu chirurgii szczękowej) i włączyć z powrotem po upływie kolejnych 90 dni od zabiegu. Nie ma konieczności zawieszania terapii BPs w przypadku rutynowych metod leczenia stomatologicznego, w tym leczenia kanałowego. Wstępna terapia ONJ powinna obejmować przerwanie podawania BPs aż do momentu wystąpienia gojenia. Dopóki nie poznamy wyników długoterminowych badań prospektywnych, decyzję o wznowieniu leczenia BPs należy podejmować w sposób zindywidualizowany. Lekarz prowadzący powinien rozważyć bilans zysków i strat wynikających z kontynuacji leczenia BPs, zwłaszcza w przypadku MM nawrotowego/opornego.

Kyfoplastyka i wertebroplastyka

Kilkanaście badań wykazało, że kyfoplastyka balonowa (*balloon kyphoplasty* – BKP) lub wertebroplastyka są dobrze tolerowanymi i skutecznymi zabiegami zapewniającymi zniesienie bólu i poprawiającymi czynnościowe wyniki leczenia u chorych z bolesnymi złamaniami kręgosłupa na tle nowotworowym. Badanie z randomizacją obejmujące 134 chorych z przerzutami do kości pochodzącymi z guzów litych i MM wykazało, że w porównaniu z leczeniem zachowawczym, terapia złamań kompresyjnych kręgosłupa (*vertebral compression fractures* – VCFs) z zastosowaniem BKP wiązała się z klinicznie istotną poprawą w zakresie sprawności

Tabela III

Skuteczność kyfoplastyki balonowej w leczeniu złamań kręgow o podłożu nowotworowym (metaanaliza w modelu z efektem zmiennym).*

Efficiency of balloon kyphoplasty in neoplastic vertebral fractures (random effects metaanalysis).

Zmienna	Liczba badań źródłowych i odnośne pozycje piśmiennictwa	Liczba pacjentów/kręgów	Wielkość efektu (95%CI**); p; I ² ***
Ból: VAS**** (0-10)			
wyjściowo vs. po zabiegu	4 [38,46,65,66]	172 pacjentów	SMD****: 3,85 (2,99 do 4,71); p <0,001; 79%
wyjściowo vs. koniec obserwacji	3 [38,65,66]	109 pacjentów	SMD: 4,27 (2,38 do 6,21); p <0,001; 93%
Niesprawność fizyczna: ODI***** (0-100)			
wyjściowo vs. po zabiegu	4 [44,46,65,66]	173 pacjentów	WMD*****: -28,78 (-11,5 do -46,0); p = 0,001; 99%
wyjściowo vs. <6 miesięcy po zabiegu	2 [44,46]	82 pacjentów	WMD: -16,39 (-14,25 do -18,5); p = 0,001; 0%
wyjściowo vs. 2 lata po zabiegu	2 [65,66]	91 pacjentów	WMD: -41,95 (-39,42 do -44,5); p = 0,001; 0%
Kifoza (metoda Cobb):			
wyjściowo vs. po zabiegu	3 [29,65,66]	180 kręgów	SMD: -0,69 (-0,20 do -1,16); p = 0,001; 78%
wyjściowo vs. koniec obserwacji	3 [29,65,66]	155 kręgów	SMD: -0,39 (0,05 do -0,84); p = 0,08; 74%
Wysokość trzonu kręgu: stopień przywrócenia (%)			
	3 [29,38,46]	342 kręgi	RR*****: 47% (33% do 61%); 38%
Wysokość trzonu kręgu: zwiększenie (mm):			
kręwdzi przedniej:			
wyjściowo vs. po zabiegu			SMD: 0,28 (0,06 do 0,51); p = 0,01; 0%
wyjściowo vs. koniec obserwacji			SMD: 0,15 (-0,16 do 0,45); p = 0,35; 37%
części środkowej:			
wyjściowo vs. po zabiegu			SMD: 0,28 (0,003 do 0,56); p = 0,04; 34%
wyjściowo vs. koniec obserwacji			SMD: 0,15 (-0,17 do 0,46); p = 0,35; 41%

* Zaadaptowane z pozycji piśmiennictwa [13].

** CI – przedział ufności

*** I² – niespójność między badanymi populacjami

**** VAS – wizualna skala analogowa

**** SMD – standaryzowana średnia różnica

***** ODI – kwestionariusz (niepełnosprawności) Oswestry

***** WMD – średnia ważona różnica

***** RR – współczynnik przywrócenia

fizycznej, bólu pleców, QoL i zdolności do wykonywania zwykłych czynności codziennych. Korzyści te utrzymywały się przez 12 miesięcy trwania badania [6]. Metaanaliza 7 badań bez randomizacji obejmujących chorych z MM lub przerzutami osteolitycznymi wykazała, że wykonanie BKP wiązało się ze zmniejszeniem bólu i poprawą wyników czynnościowych. Korzyści te utrzymywały się przez okres do dwóch lat od wykonania zabiegu (n = 306). BKP przynosiło poprawę także w zakresie obniżenia wzrostu chorego i skrzywień kręgosłupa, choć nie były to efekty długoterminowe (tabela III) [13]. Podobnie badanie retrospektywne na 67 chorych z VCFs na tle MM wykazało, że w trakcie trwającej 12 miesięcy obserwacji werterbroplastyka dawała klinicznie istotną poprawę w zakresie sprawności fizycznej, bólu i zdolności poruszania się [52]. Porównywalne wyniki otrzymano w kilkunastu mniejszych badaniach bez randomizacji analizujących BKP lub BKP i werterbroplastykę [25,34,82]. W związku z brakiem danych prospektywnych znaczenie werterbroplastyki u chorych na MM pozostaje dyskusyjne [18], zwłaszcza, że dwa badania z randomizacją przeprowadzone u chorych ze złamaniami na tle osteoporozy nie wykazały żadnej korzyści z wykonania werterbroplastyki w porównaniu z leczeniem zachowawczym [16,36]. Ponadto, metaanaliza 59 badań (56 serii przypadków) wykazała, że BKP wydaje się charakteryzować większą niż werterbroplastyka skutecznością w znoszeniu bólu wynikającego ze złamań na tle nowotworowym, a także wiąże się z mniejszą częstością występowania wyciekania cementu [11].

Podsumowując, BKP należy rozważyć u chorych z objawowymi VCFs i jest ona zabiegiem z wyboru w celu poprawy QoL u pacjentów z bolesnymi VCFs. Znaczenie werterbroplastyki u chorych na MM jest bardziej niejasne, ponieważ jak dotąd nie przeprowadzono w tej grupie chorych odpowiedniego badania z randomizacją. Wskazania do wykonania werterbroplastyki zgodnie z wytycznymi International Myeloma Working Group są następujące:

Obecny silny ból (przekraczający 7/10

w skali Visual Analogue Scale - VAS): zapadnięcie się jednego lub więcej kręgów albo destrukcja kości z wysokim ryzykiem złamania jednego lub więcej kręgów

Bez silnego bólu (ból nieprzekraczający 7/10 w skali VAS): znaczny ubytek kręgu i/ lub naruszenie strukturalnej integralności lub stabilności kręgosłupa

Podkreśla się znaczenie możliwie wczesnego zaopatrzenia kręgosłupa – zanim opisywane deformacje doprowadzą do groźnych powikłań. Oprócz szybkiego opanowania bólu wczesna werterbroplastyka znacznie podnosi komfort życia i nie stanowi przeszkody we wdrożeniu alternatywnych i uzupełniających metod leczenia.

Radioterapia

Kilka badań, większość których miała charakter retrospektywny i obejmowała względnie niewielkie grupy pacjentów, wykazało że u chorych na MM radioterapia powoduje uśmierzanie bólu, zmniejszenie konieczności przyjmowania leków przeciwbólowych, sprzyja rekalkyfikacji, zmniejsza nasilenie objawów neurologicznych i poprawia funkcje motoryczne oraz QoL [4,33,68]. Ponadto, całkowita dawka promieniowania powinna być nie za duża a pole naświetlania ograniczone, zwłaszcza jeśli celem radioterapii jest raczej zniesienie bólu niż leczenie lub prewencja złamań patologicznych. Generalnie zalecana jest pojedyncza frakcja 8-10 Gy. Stosowanie pojedynczej frakcji jest aktualnie coraz bardziej preferowane w porównaniu z radioterapią frakcjonowaną. W badaniu z randomizacją, obejmującym 288 pacjentów z rozległymi przerzutami do kości, w tym 23 chorych na MM, nie obserwowano różnic pod względem szybkości wystąpienia i czasu trwania uśmierzania bólu pomiędzy stosowaniem pojedynczej frakcji 8 Gy i dwutygodniowym kursem radioterapii frakcjonowanej w dawce 30 Gy [67].

Dokładnie 11% przypadków wystąpienia ucisku rdzenia kręgowego (SCC) jest wywołane przez proces związany z MM wśród najczęściej rozpoznawanych nowotworów [47]. W największym jak dotąd badaniu retrospektywnym, sama radioterapia poprawiała funkcje motoryczne u 80% pacjentów z

MM i SCC. W ciągu 1 roku obserwacji, odsetek chorych bez wznowy miejscowej wynosił 100% a odsetek przeżycia 94% [69].

Radioterapię niskodawkową (do 30 Gy) można zatem stosować do leczenia paliatywnego bólu niepoddającego się innym rodzajom terapii, a także do zapobiegania zagrażającym złamaniom patologicznym i zagrażającemu SCC. Leczenie pierwszej linii z zastosowaniem radioterapii wiązką zewnętrzną należy rozważyć u chorych z plazmocytomą solitarną, pozaszpikowymi masami MM i SCC. Radioterapię do miejscowego opanowywania choroby i terapii paliatywnej należy jednak wykorzystywać w sposób rozsądny i oszczędny, w zależności od obrazu klinicznego choroby, konieczności uzyskania natychmiastowej odpowiedzi na leczenie i uprzedniej historii. Na ile to możliwe, zastosowanie radioterapii należy ograniczać, tak aby uniknąć naruszenia czynności szpiku kostnego. Obecnie stosowane nowoczesne środki farmakologiczne charakteryzują się szybkim działaniem, a zatem powinny w niedługiej perspektywie zmniejszyć zapotrzebowanie na radioterapię paliatywną.

Leczenie operacyjne

Zastosowanie metod operacyjnych jest u chorych na MM ukierunkowane zwykle na zapobieganie złamaniom szkieletu osiowego, niestabilnym złamaniom kręgosłupa i SCC, lub też ich leczenie. Laminektomia dekompresyjna jest rzadko konieczna u chorych na MM, jednakże w przypadku MM opornego na radioterapię lub przemieszczenia fragmentów kości do kanału kręgowego interwencja operacyjna może być niezbędna [80]. W ramach względnie dużego badania, 75 chorych na MM poddano leczeniu chirurgicznemu (83 zabiegów) powikłań choroby ze strony układu szkieletowego. Większość zmian chorobowych znajdowała się w obrębie szkieletu osiowego lub proksymalnych części kończyn, z wyjątkiem jednej zmiany dystalnej zlokalizowanej w kości strzałkowej. Leczenie operacyjne było prowadzone głównie w zakresie kręgosłupa (35 pacjentów). Prowadzone w ramach tego badania leczenie chirurgiczne ograniczało się przede wszystkim do podejścia paliatywnego i było dobrze tolerowane [79].

Podsumowując, w przypadku zagrażającego lub już obecnego złamania kości długiej, ucisku kości na rdzeń kręgowy lub niestabilności kręgosłupa, należy choremu zapewnić konsultację ortopedyczną. Decyzje odnośnie zabiegów operacyjnych powinny być podejmowane wspólnie przez prowadzącego onkologa/hematologa, ortopedę i neurochirurga, co powinno także pozwolić na ustalenie momentu bezpiecznego ponownego rozpoczęcia leczenia przeciwszpizakowego.

Podsumowanie

BP's zalecane są u wszystkich chorych na MM wymagających leczenia pierwszej linii, bez względu na obecność w momencie rozpoznania MM, ocenianej z zastosowaniem radiografii konwencjonalnej, choroby kości. Zarówno ZOL, PAM jak i CLO zmniejszają ryzyko SREs i zapewniają lepszą kontrolę bólu w porównaniu z placebo jed-

Tabela IV

Wytyczne odnośnie stosowania bisfosfonianów w szpiczaku mnogim (MM).

Guidelines for bisphosphonate therapy in multiple myeloma (MM).

Populacja pacjentów	Chorzy z nowo rozpoznany MM wymagający leczenia przeciwszpizakowego (bez względu na stan układu kostnego)
Droga podawania	Dożylnie
Czas trwania leczenia/ częstość podawania	Co miesiąc podczas leczenia początkowego z kontynuacją u chorych, którzy nie osiągnęli remisji Przerwanie leczenie pod 2 latami jeśli osiągnęto remisję i nie ma czynnej choroby kości. Kontynuacja jeśli odpowiedź \leq vgPR i lub obecna jest czynna choroba kości
Monitorowanie	Klirens kreatyniny raz na miesiąc
Wybór leku	ZOL (lek pierwszego wyboru) PAM (lek drugiego wyboru) CLO (wyłącznie u pacjentów, którzy nie są w stanie udać się do szpitala z powodu ciężkiej niepełnosprawności i chorych z przeciwwskazaniami do stosowania ZOL i PAM)

* CR – odpowiedź całkowita

** vgPR – bardzo dobra odpowiedź częściowa

*** ZOL – kwas zoledronowy

**** PAM – pamidronian

***** CLO – kwas kłodronowy

nak, w porównaniu z CLO, ZOL wykazuje korzyści pod względem wydłużenia czasu przeżycia u chorych ze świeżo rozpoznany MM i chorobą kości oraz zmniejszenia częstości występowania SREs. Korzyści te obserwuje się u pacjentów leczonych ZOL przez okres dłuższy niż 2 lata. W związku z tym ZOL należy stosować aż do momentu progresji choroby, z wyjątkiem pacjentów osiągających CR lub vgPR, w przypadku których nie istnieją dane odnośnie korzyści ze stosowania ZOL w kontekście wydłużenia przeżycia. W przypadku PAM nie istnieją żadne dane wykazujące jego korzystny efekt na przeżycie. U chorych z czynnym MM, PAM można stosować przez okres do 2 lat i kontynuować terapię w zależności od decyzji lekarza prowadzącego. Leczenie z zastosowaniem BPs jest ogólnie rzecz biorąc dobrze tolerowane, jednak w celu zapobiegania wystąpieniu upośledzenia czynności nerek lub ONJ należy wdrażać strategię profilaktyczną. Zastosowanie radioterapii miejscowej należy rozważyć w przypadku obecności bolesnych zmian kostnych, natomiast BKP w razie konieczności leczenia VCFs (tabela IV).

Piśmiennictwo

1. Attal M., Harousseau J.L., Leyvraz S. et al.: Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006, 108, 3289.
2. Badros A., Goloubeva O., Terpos E. et al.: Prevalence and significance of vitamin D deficiency in multiple myeloma patients. *Br. J. Haematol.* 2008, 142, 492.
3. Badros A., Terpos E., Katodritou E. et al.: Natural history of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2008, 26, 5904.
4. Balducci M., Chiesa S., Manfredi S. et al.: Impact of radiotherapy on pain relief and recalcification in plasma cell neoplasms: long-term experience. *Strahlenther. Onkol.* 2011, 187, 114.
5. Banerjee D., Asif A., Striker L. et al.: Short-term, high-dose pamidronate-induced acute tubular necrosis: the postulated mechanisms of bisphosphonate nephrotoxicity. *Am. J. Kidney Dis.* 2003, 41, E18.
6. 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.
7. Berenson J.R., Lichtenstein A., Porter L. et al.: Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *Myeloma Aredia Study Group. N. Engl. J. Med.* 1996, 334, 488.
8. Berenson J.R., Lichtenstein A., Porter L. et al.: Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. *Myeloma Aredia Study Group. J. Clin. Oncol.* 1998, 16, 593.
9. Berenson J.R., Rosen L.S., Howell A. et al.: Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer* 2001, 91, 1191.
10. Berenson J.R., Yellin O., Boccia R.V. et al.: Zoledronic acid markedly improves bone mineral density for patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance and bone loss. *Clin. Cancer Res.* 2008, 14, 6289.
11. Bhargava A., Trivedi D., Kalva L. et al.: Management of cancer-related vertebral compression fracture: Comparison of treatment options: A literature meta-analysis. *J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts)* 2009, 27, e20529.
12. Bida J.P., Kyle R.A., Therneau T.M. et al.: Disease associations with monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study of 17,398 patients. *Mayo Clin. Proc.* 2009, 84, 685.
13. Bouza C., Lopez-Cuadrado T., Cediell P. et al.: Balloon kyphoplasty in malignant spinal fractures: a

systematic review and meta-analysis. *BMC Palliat. Care* 2009, 8, 12.

14. Brincker H., Westin J., Abildgaard N. et al.: Failure of oral pamidronate to reduce skeletal morbidity in multiple myeloma: a double-blind placebo-controlled trial. Danish-Swedish co-operative study group. *Br. J. Haematol.* 1998, 101, 280.
15. Bruce N.J., McCloskey E.V., Kanis J.A., Guest J.F.: Economic impact of using clodronate in the management of patients with multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 1999, 104, 358.
16. Buchbinder R., Osborne R.H., Ebeling P.R. et al.: A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures. *N. Engl. J. Med.* 2009, 361, 557.
17. Chern B., Joseph D., Joshua D. et al.: Bisphosphonate infusions: patient preference, safety and clinic use. *Support. Care Cancer* 2004, 12, 463.
18. Chew C., Craig L., Edwards R. et al.: Safety and efficacy of percutaneous vertebroplasty in malignancy: a systematic review. *Clin. Radiol.* 2011, 66, 63.
19. Cocks K., Cohen D., Wisloff F. et al.: An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-MY20) in assessing the quality of life of patients with multiple myeloma. *Eur. J. Cancer* 2007, 43, 1670.
20. Coleman R.E.: Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997, 80, 1588.
21. Corso A., Varettoni M., Zappasodi P. et al.: A different schedule of zoledronic acid can reduce the risk of the osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Leukemia* 2007, 21, 1545.
22. Cramer J.A., Gold D.T., Silverman S.L., Lewiecki E.M.: A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. *Osteoporos. Int.* 2007, 18, 1023.
23. Croucher P.I., Apperley J.F.: Bone disease in multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 1998, 103, 902.
24. D'Areca G., Gobbi P.G., Broglio C. et al.: Pamidronate versus observation in asymptomatic myeloma: final results with long-term follow-up of a randomized study. *Leuk. Lymphoma* 2011, 52, 771.
25. Dalbayrak S., Onen M., Yilmaz M., Naderi S.: Clinical and radiographic results of balloon kyphoplasty for treatment of vertebral body metastases and multiple myelomas. *J. Clin. Neurosci.* 2010, 17, 219.
26. Dimopoulos M.A., Kastritis E., Anagnostopoulos A. et al.: Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica* 2006, 91, 968.
27. Dimopoulos M.A., Kastritis E., Bamia C. et al.: Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann. Oncol.* 2009, 20, 117.
28. Fechtner K., Hillengass J., Delorme S. et al.: Staging monoclonal plasma cell disease: comparison of the Durie-Salmon and the Durie-Salmon PLUS staging systems. *Radiology* 2010, 257, 195.
29. Fournay D.R., Schomer D.F., Nader R. et al.: Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty for painful vertebral body fractures in cancer patients. *J. Neurosurg.* 2003, 98, 21.
30. 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.
31. Henry D.H., Costa L., Goldwasser F. et al.: Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2011, 29, 1125.
32. Hillengass J., Fechtner K., Weber M.A. et al.: Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2010, 28, 1606.
33. Hirsch A.E., Jha R.M., Yoo A.J. et al.: The use of vertebral augmentation and external beam radiation therapy in the multimodal management of malignant vertebral compression fractures. *Pain Physician* 2011, 14, 447.
34. Huber F.X., McArthur N., Tanner M. et al.: Kyphoplasty for patients with multiple myeloma is a

safe surgical procedure: results from a large patient cohort. *Clin. Lymphoma Myeloma* 2009, 9, 375.

35. Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E.: Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J. Clin.* 2010, 60, 277.
36. Kallmes D.F., Comstock B.A., Heagerty P.J. et al.: A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures. *N. Engl. J. Med.* 2009, 361, 569.
37. Kastritis E., Zervas K., Symeonidis A. et al.: Improved survival of patients with multiple myeloma after the introduction of novel agents and the applicability of the International Staging System (ISS): an analysis of the Greek Myeloma Study Group (GMSG). *Leukemia* 2009, 23, 1152.
38. Köse K.C., Cebesoy O., Akan B. et al.: Functional results of vertebral augmentation techniques in pathological vertebral fractures of myelomatous patients. *J. Natl. Med. Assoc.* 2006, 98, 1654.
39. Kristinsson S.Y., Tang M., Pfeiffer R.M. et al.: Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of skeletal fractures: a population-based study. *Blood* 2010, 116, 2651.
40. Kumar S.K., Rajkumar S.V., Dispenzieri A. et al.: Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008, 111, 2516.
41. Kyle R.A., Gertz M.A., Witzig T.E. et al.: Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin. Proc.* 2003, 78, 21.
42. Laakso M., Lahtinen R., Virkkunen P., Elomaa I.: Subgroup and cost-benefit analysis of the Finnish multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. *Finnish Leukaemia Group. Br. J. Haematol.* 1994, 87, 725.
43. Lahtinen R., Laakso M., Palva I. et al.: Randomised, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. *Finnish Leukaemia Group. Lancet* 1992, 340, 1049.
44. Lane J.M., Hong R., Koob J. et al.: Kyphoplasty enhances function and structural alignment in multiple myeloma. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2004, 426, 49.
45. Laroche M., Lemaire O., Attal M.: Vitamin D deficiency does not alter biochemical markers of bone metabolism before or after autograft in patients with multiple myeloma. *Eur. J. Haematol.* 2010, 85, 65.
46. Lieberman I.R., Reinhardt M.K.: Vertebroplasty and kyphoplasty for osteolytic vertebral collapse. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2003, 415, S176.
47. Mak K.S., Lee L.K., Mak R.H. et al.: Incidence and treatment patterns in hospitalizations for malignant spinal cord compression in the United States, 1998-2006. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011, 80, 824.
48. Mangiapane S., Hoer A., Gothe H., et al.: Higher persistency with i.v. bisphosphonates in patients with bone metastasis. *J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts)* 2006, 24, 18623.
49. Markowitz G.S., Fine P.L., D'Agati V.D.: Nephrotic syndrome after treatment with pamidronate. *Am. J. Kidney Dis.* 2002, 39, 1118.
50. McCloskey E.V., Dunn J.A., Kanis J.A. et al.: Long-term follow-up of a prospective, double-blind, placebo-controlled randomized trial of clodronate in multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 2001, 113, 1035.
51. McCloskey E.V., MacLennan I.C., Drayton M.T. et al.: A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. *MRC Working Party on Leukaemia in Adults. Br. J. Haematol.* 1998, 100, 317.
52. McDonald R.J., Trout A.T., Gray L.A. et al.: Vertebroplasty in multiple myeloma: outcomes in a large patient series. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2008, 29, 642.
53. Menssen H.D., Sakalová A., Fontana A. et al.: Effects of long-term intravenous ibandronate therapy on skeletal-related events, survival, and bone resorption markers in patients with advanced multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2002, 20, 2353.
54. Mhaskar R., Redzepovic J., Wheatley K. et al.: Bisphosphonates in multiple myeloma: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012, 5, CD003188.
55. Montefusco V., Gay F., Spina F. et al.: Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates. *Leuk. Lymphoma* 2008, 49, 2156.
56. Morgan G.J., Child J.A., Gregory W.M. et al.: Effects of zoledronic acid versus clodronic acid on skeletal

- morbidity in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MRC Myeloma IX): secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011, 12, 743.
57. **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.
 58. **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.
 59. **Moulopoulos L.A., Dimopoulos M.A., Smith T.L. et al.:** Prognostic significance of magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 1995, 13, 251.
 60. **Munier A., Gras V., Andrejak M. et al.:** Zoledronic Acid and renal toxicity: data from French adverse effect reporting database. *Ann. Pharmacother.* 2005, 39, 1194.
 61. **Musto P., Petrucci M.T., Bringhen S. et al.:** A multicenter, randomized clinical trial comparing zoledronic acid versus observation in patients with asymptomatic myeloma. *Cancer* 2008, 113, 1588.
 62. **Parker S.L., Davis K.J., Wingo P.A. et al.:** Cancer statistics by race and ethnicity. *CA Cancer J. Clin.* 1998, 48, 31.
 63. **Pepe J., Petrucci M.T., Mascia M.L. et al.:** The effects of alendronate treatment in osteoporotic patients affected by monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Calcif. Tissue Int.* 2008, 82, 418.
 64. **Peter R., Mishra V., Fraser W.D.:** Severe hypocalcaemia after being given intravenous bisphosphonate. *BMJ* 2004, 328, 335.
 65. **Pflugmacher R., Schulz A., Schroeder R.J. et al.:** [A prospective two-year follow-up of thoracic and lumbar osteolytic vertebral fractures caused by multiple myeloma treated with balloon kyphoplasty]. *Z. Orthop. Ihre Grenzgeb.* 2007, 145, 39.
 66. **Pflugmacher R., Taylor R., Agarwal A. et al.:** Balloon kyphoplasty in the treatment of metastatic disease of the spine: a 2-year prospective evaluation. *Eur. Spine J.* 2008, 17, 1042.
 67. **Price P., Hoskin P.J., Easton D. et al.:** Prospective randomised trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. *Radiother. Oncol.* 1986, 6, 247.
 68. **Rades D., Hoskin P.J., Stalpers L.J. et al.:** Short-course radiotherapy is not optimal for spinal cord compression due to myeloma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006, 64, 1452.
 69. **Rades D., Veninga T., Stalpers L.J. et al.:** Outcome after radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression in patients with oligometastases. *J. Clin. Oncol.* 2007, 25, 50.
 70. **Raje N., Roodman G.D.:** Advances in the biology and treatment of bone disease in multiple myeloma. *Clin. Cancer Res.* 2011, 17, 1278.
 71. **Ripamonti C.I., Maniezzo M., Campa T. et al.:** Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann. Oncol.* 2009, 20, 137.
 72. **Roodman G.D.:** Novel targets for myeloma bone disease. *Expert Opin. Ther. Targets* 2008, 12, 1377.
 73. **Rosen L.S., Gordon D., Kaminski M. et al.:** Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003, 98, 1735.
 74. **Rosen L.S., Gordon D., Kaminski M. et al.:** Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J.* 2001, 7, 377.
 75. **Ross A.C., Manson J.E., Abrams S.A. et al.:** The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011, 96, 53.
 76. **Roux S., Bergot C., Ferman J.P.:** Evaluation of bone mineral density and fat-lean distribution in patients with multiple myeloma in sustained remission. *J. Bone Miner. Res.* 2003, 18, 231.
 77. **Terpos E., Dimopoulos M.A.:** Myeloma bone disease: pathophysiology and management. *Ann. Oncol.* 2005, 16, 1223.
 78. **Terpos E., Sezer O., Croucher P.I. et al.:** The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Ann. Oncol.* 2009, 20, 1303.
 79. **Utzschneider S., Schmidt H., Weber P. et al.:** Surgical therapy of skeletal complications in multiple myeloma. *Int. Orthop.* 2011, 35, 1209.
 80. **Wedin R.:** Surgical treatment for pathologic fracture. *Acta Orthop. Scand. Suppl.* 2001, 72, 1.
 81. **Zervas K., Verrou E., Teleioudis Z. et al.:** Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *Br. J. Haematol.* 2006, 134, 620.
 82. **Zou J., Mei X., Gan M., Yang H.:** Kyphoplasty for spinal fractures from multiple myeloma. *J. Surg. Oncol.* 2010, 102, 43.