



Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonicajournal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem**Praca poglądowa/Review**

Możliwości leczenia indukcyjnego chorych na szpiczaka plazmocytozowego kwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowanej wspomaganą autologiczną transplantacją komórek krwiotwórczych a aktualne zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej



Different induction regimens for myeloma patients eligible for high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantations and Polish Myeloma Group current recommendations

Agnieszka Druzd-Sitek*, Jan Walewski

Klinika Nowotworów Układu Chłonnego Centrum Onkologii-Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 24.04.2017

Zaakceptowano: 10.05.2017

Dostępne online: 15.06.2017

Słowa kluczowe:

- szpiczak plazmocytozowy
- inhibitory proteasomu
- immunomodulatory
- autotransplantacja komórek krwiotwórczych.

Keywords:

- Plasma cell myeloma
- Proteasome inhibitors

A B S T R A C T

Despite significant progress in the treatment of multiple myeloma, it still remains an incurable disease. The introduction of new drugs has contributed to the increased overall survival of patients diagnosed with multiple myeloma and significantly improved their quality of life. Proteasome inhibitors, immunomodulators and monoclonal antibodies are often used in combination with chemotherapeutic agents. Despite the indisputable role of the new drugs for the treatment of myeloma, high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation is still the method of choice in a group of younger patients without significant comorbidities. Induction treatment in myeloma patients eligible for autologous stem cell transplantation is particularly important, because the results of the first-line therapy impact further outcome of patients. The quality of the response to first-line treatment determines the progression-free survival. The choice of bortezomib, thalidomide, dexamethasone regimen as induction therapy, recommended by the Polish Myeloma Group, is in line with the recommendations of international experts. The results of the randomized clinical trials have demonstrated that the triple therapy, based on proteasom inhibitors, immunomodulators and steroids, is more effective than regimens involving two drugs only (proteasom inhibitors and steroids or

* Adres do korespondencji: Klinika Nowotworów Układu Chłonnego Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, ul. W. K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, Polska.

Adres email: adruzd@coi.waw.pl (A. Druzd-Sitek).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2017.06.001>

0001-5814/© 2017 Published by Elsevier Sp. z o.o. on behalf of Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii.

- Immunomodulators
- Stem cell autotransplantation.

immunomodulators and steroids). Sometimes, due to the clinical situation of the patient and/or unusual features of the disease, it is necessary to individualize induction therapy. The following article provides an overview of different induction regimens for myeloma patients in Poland and suggestions for modifications in justified cases.

© 2017 Published by Elsevier Sp. z o.o. on behalf of Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii.

Wprowadzenie

Wyniki leczenia szpiczaka plazmocytozowego uległy w ostatnim czasie znaczącej poprawie. Stało się tak dzięki intensywnym badaniom nad patomechanizmem powstawania choroby, które pozwoliły m.in. na wyłonienie nowych czynników, istotnych zarówno dla prognozowania przebiegu choroby, jak i jej leczenia. Istotne znaczenie zyskały m.in. znaczny (>60%) naciek plazmocytozowy w szpiku, wyraźnie podwyższony stosunek stężeń wolnych lekkich łańcuchów w surowicy krwi FLC ratio (*Free Light Chains ratio* >100) czy obecność co najmniej 2 zmian ogniskowych > 5 mm, potwierdzonych w badaniu rezonansem magnetycznym (tzw. SLiM kryteria; *Sixty-Light Chains-Magnetic Resonance*). Ich pojawienie się świadczy o wysokim ryzyku wystąpienia zmian narządowych na przestrzeni 2 lat. Zespół cech świadczących o dokonanych już uszkodzeniach narządowych w przebiegu szpiczaka, do których należą podwyższone stężenie wapnia w surowicy krwi, niewydolność nerek, anemia i zmiany kostne określane jest jako tzw. zespół CRAB (*Calcium elevated, Renal failure, Anemia, Bone lesions*). Połączenie kryteriów SLiM i zespołu CRAB (tzw. SLiM-CRAB kryteria) pozwala na stosunkowo wczesne rozpoznanie choroby, a w ślad za tym wdrożenie odpowiedniego leczenia. Znaczenie zmian cytogenetycznych w szpiczaku było i nadal jest przedmiotem wielu badań i dyskusji w gronie ekspertów, ale nie jest ostatecznie wyjaśnione. Liczne doniesienia sugerują niekorzystny wpływ wybranych zmian cytogenetycznych (np. delecja 17p, amplifikacja chromosomu 1q) zarówno na przebieg choroby, jak i odpowiedź na leczenie. Jednak mimo prób stratyfikacji pacjentów pod względem ryzyka progresji choroby (m.in. mSMART; *Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy system*) w zależności od przynależności pacjenta do odpowiedniej grupy tzw. ryzyka cytogenetycznego podkreślić należy, że w chwili obecnej nie mają one uzasadnienia w randomizowanych badaniach klinicznych. Z tego powodu aktualnie propozycje indywidualizacji terapii szpiczaka oparte jedynie na pośrednich analizach badań dotyczących znaczenia zmian cytogenetycznych w szpiczaku nie uzyskały uznania ekspertów i nie stanowią obowiązującego zalecenia w leczeniu szpiczaka [1–7].

W wyniku znacznego poszerzenia wiedzy z zakresu patogenezy szpiczaka oraz poznania nowych czynników prognostycznych i predykcyjnych do praktyki klinicznej weszły kolejne generacje leków o zróżnicowanych mechanizmach działania. Zazwyczaj stanowią one alternatywę dla klasycznych cytostatyków. Niekiedy jednak są cennym uzupełnieniem konwencjonalnej chemioterapii, zwłaszcza w przypadku potencjalnego synergizmu działania. Karfilzomib – selektywny

inhibitor proteasomu, pomalidomid – kolejny lek z grupy immunomodulatorów czy daratumumab – przeciwciało monoklonalne anty CD-38 w istotny sposób zwiększyły możliwości terapii szpiczaka. Poza tym obiecujące wydają się być wyniki badań nad zastosowaniem elotuzumabu czy iksazomibu w leczeniu szpiczaka [1].

W Polsce nowsze generacje IP (*inhibitory proteasom-proteasom inhibitors*), IMiDs (*immunomodulatory – immunomodulators*) czy MoAbs (*przeciwciała monoklonalne – monoclonal antibodies*) nie są powszechnie dostępne. Jak dotychczas jedyną szansą na zastosowanie tych leków u polskich pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka jest ich udział w międzynarodowych badaniach klinicznych, jak miało to miejsce w przypadku karfilzomibu i pomalidomidu, ocenianych w ramach badań klinicznych w postaciach nawrotowych szpiczaka, czy daratumumabu u chorych z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem, ale w grupie pacjentów niekwalifikujących się do procedury przeszczepowej. Ostatnio udało się uzyskać daratumumab dla niewielkiej grupy pacjentów z nawrotową postacią szpiczaka w ramach programu koordynowanego przez Polską Grupę Szpiczakową (PGSz). Aktualnie w nielicznych ośrodkach w Polsce w ramach badania klinicznego oceniany jest iksazomib, także w postaci nawrotowej szpiczaka.

Spośród immunomodulatorów jedynie talidomid dostępny jest w Polsce dla leczenia indukcyjnego. Lenalidomid natomiast stosowany jest od 2 lub 3 linii terapii w ramach programu lekowego, obejmującego dotychczas jedynie postaci oporne i nawrotowe choroby – lek nie jest dostępny w leczeniu indukcyjnym. Od 1 września 2015 r. znacząco natomiast poprawił się w Polsce dostęp do bortezomibu dla chorych z rozpoznaniem szpiczaka. Likwidacja programu lekowego oraz wprowadzenie na rynek postaci generycznych leku spowodowały, że rozliczany jest on z katalogu dostępnych farmaceutyków i może być stosowany zgodnie z najnowszą wiedzą medyczną i zasadami dobrej praktyki klinicznej. Oznacza to potencjalny dostęp do leczenia bortezomibem dla każdego pacjenta z diagnozą szpiczaka plazmocytozowego, niezależnie od linii leczenia choroby (szpiczak nowo zdiagnozowany lub nawrotowy) czy dalszych planów terapeutycznych (ewentualna kwalifikacja do autologicznej transplantacji komórek krwiotwórczych ASCT (*Autologous Stem Cell Transplantation*)).

Leczenie indukcyjne

Leczenie indukcyjne w grupie młodszych chorych z rozpoznaniem szpiczaka było przedmiotem wielu dyskusji na przestrzeni ostatnich kilku lat. Duże nadzieje wiązano

zwłaszcza z możliwością zastąpienia procedury przeszczepowej (a tym samym chemioterapii mieloablacyjnej) nowymi lekami, o przewidywalnym profilu toksyczności i spodziewanym korzystnym efekcie terapii [8–10]. Mimo wprowadzenia znacznej liczby nowych leków do leczenia szpiczaka, nadal, podobnie jak na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat, chemioterapia wysokodawkowana, poprzedzona terapią indukcyjną i wspomagana autologiczną transplantacją komórek krwiotwórczych, wydaje się być najbardziej korzystną opcją terapeutyczną dla pacjentów <65. r.ż. z noworozpoznany szpiczakiem plazmocytowym [11–13]. Potwierdzają to m.in. zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Przeszczepiania Szpiku [14]. Znaczenia autotransplantacji nie zakwestionowały badania z użyciem nowych leków w indukcji, prezentowane na zjazdach międzynarodowych, m.in. na kongresie Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego ASH (*American Society of Hematology*) w 2015 [15, 16]. Także ostatnie doniesienia ze zjazdu Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej ASCO 2016 (*American Society of Clinical Oncology*) potwierdziły istotną rolę chemioterapii wysokodawkowanej wspomaganej autotransplantacją komórek krwiotwórczych w leczeniu młodszych chorych z rozpoznaniem szpiczaka. Randomizowane badanie 3. fazy Europejskiej Sieci Szpiczakowej EMN (*European Myeloma Network MN02/HO95 MM trial*) obejmowało 1266 pacjentów. Po leczeniu indukcyjnym schematem złożonym z bortezomibu, cyklofosfamidu i deksametazonu (VCD) pacjenci byli randomizowani do 2 grup. W jednej z nich chorzy otrzymywali 4 cykle VMP (bortezomib, melfalan, prednizon), w drugiej pacjenci byli kwalifikowani do chemioterapii wysokodawkowanej melfalanem i ASCT. W grupie chorych poddanych transplantacji uzyskano nie tylko istotnie lepsze odsetki znaczącej odpowiedzi na leczenie (RR; *Response Rate*) – \geq VGPR 84% w porównaniu do 74%, $p < 0,0001$). Także czas wolny od progresji choroby (PFS; *Progression Free Survival*) był istotnie dłuższy w porównaniu do grupy, w której zrezygnowano z melfalanu w wysokich dawkach i ASCT (HR = 0,76; CI = 0,61-0,94; $p = 0,01$). Poza tym stwierdzono, że chorzy poddani procedurze przeszczepowej mieli o 24% niższe ryzyko progresji choroby w porównaniu do chorych leczonych VCD/VMP [17].

Leczenie pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem kwalifikujących się do ASCT wymaga szczególnej staranności z uwagi na fakt, że od jakości odpowiedzi na leczenie 1. linii zależą dalsze losy pacjenta. Wykazano, że głębokość odpowiedzi na terapię indukcyjną u pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka, czyli głębokość stopnia remisji (CR; *Complete Remission*/VGPR; *Very Good Partial Remission*/PR; *Partial Remission*) odpowiednio: całkowita remisja /bardzo dobra częściowa remisja /częściowa remisja, ma bezpośredni związek z PFS. [18–20]. Możliwości terapii indukcyjnej pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka w warunkach polskich w obecnej sytuacji są nieco zawężone w porównaniu do innych krajów europejskich czy USA. Główny problem stanowi ograniczony dostęp w 1. linii do leków o już potwierdzonym działaniu, jak np. karfilzomib czy lenalidomid, co do których wiadomo, że wyniki leczenia, zwłaszcza w grupie wysokiego ryzyka cytogenetycznego są obiecujące. Niemniej jednak zalecenia PGSz dla leczenia indukcyjnego pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytowego są w znacznej części zbieżne

z rekomendacjami Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG; *International Myeloma Working Group*), Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO; *European Society of Medical Oncology*) oraz amerykańskiej NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*). 4 spośród kilku polecanych przez międzynarodowe gremia ekspertów schematów leczenia indukcyjnego jest dostępna w Polsce: VD (bortezomib, deksametazon), VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon), PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon) oraz stosowany w przytoczonym powyżej badaniu EMN MN02/HO95 schemat VCD. Natomiast zastosowanie lenalidomidu w 1. linii jest w Polsce nieosiągalne w chwili obecnej. Planowanie leczenia 1. linii u pacjentów z nowozdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym, kwalifikujących się do autotransplantacji musi zatem w warunkach polskich, poza sytuacją kliniczną chorego, uwzględniać także dostępność leków. Celem takiego postępowania jest, możliwość wyboru najbardziej efektywnego, ale też obciążonego najmniejszym ryzykiem powikłań, schematu terapii. Dostępność bortezomibu w 1. linii zwiększa możliwość poprawy wyników terapii w tej grupie chorych, zwłaszcza uzyskania głębszej odpowiedzi przed ASCT, co ma istotne znaczenie dla czasu wolnego od progresji choroby [18–20]. Mimo że bortezomib w znaczący sposób przyczynia się do poprawy wyników leczenia szpiczaka, to ze względu na złożoną patogenezę choroby nie jest wskazane (poza sytuacjami wyjątkowymi) stosowanie leku w monoterapii. Wykazano, że schematy trójlekowe oparte o bortezomib, takie jak VTD, VCD czy VRD (bortezomib, lenalidomid, deksametazon), wykazują znaczną aktywność w leczeniu noworozpoznany szpiczaka plazmocytowego [21–25]. Wiadomo także, że zastosowanie w trójlekowym schemacie indukcyjnym inhibitora proteasomu i leku z grupy immunomodulatorów łącznie jest bardziej skuteczne niż stosowanie tych leków oddzielnie w programach złożonych z 2 leków [21, 26]. W terapii indukcyjnej szpiczaka przed planowaną ASCT celowe jest zatem skojarzone stosowanie leków o różnych mechanizmach działania. Dodanie kolejnego leku do inhibitora proteasomu w ramach schematu terapii indukcyjnej (IMiDs, leki alkilujące, antracykliny) poprawia skuteczność leczenia. Wykorzystanie dodatkowego (poza inhibicją proteasomu) mechanizmu działania antynowotworowego w leczeniu 1. linii pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka jest tym bardziej cenne, że niektóre preparaty działają synergistycznie (np. bortezomib i doksorubicyna). Przydatność sterydów w leczeniu szpiczaka nie budzi wątpliwości – ich udział w leczeniu 1 linii powinien być obowiązującą zasadą (oczywiście poza przypadkami z bezwzględnie przeciwwskazaniami do ich stosowania).

Wybór schematu leczenia indukcyjnego

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami PGSz, w leczeniu indukcyjnym pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytowego, kwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowanej wspomaganej autologiczną transplantacją komórek krwiotwórczych, należy rozważyć leczenie wg jednego ze schematów: VTD, VCD, PAD, ewentualnie CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon) [27]. Sugeruje się, aby

w pierwszej kolejności rozważyć możliwość leczenia wg schematu VTD jako potencjalnie najbardziej aktywnego (skojarzenie bortezomibu z immunomodulatorem w schemacie trójlekowym) [21, 26]. Już w 2012 r. grupa włoska w ramach prezentacji wyników badania PETHEMA sygnalizowała znaczącą rolę schematu VTD w przedtransplantacyjnym leczeniu indukcyjnym w szpiczaku [28]. Dodatkowe uzasadnienie dla wyboru VTD w leczeniu 1. linii stanowią niedawno opublikowane wyniki prospektywnego badania grupy francuskiej, porównującego skuteczność VTD i VCD (IFM2013-04 trial) w leczeniu indukcyjnym przed ASCT. W badaniu uczestniczyło 340 pacjentów, randomizowanych do 2 ramion: VTD i VCD. Pacjenci otrzymali po 4 kursy chemioterapii – w grupie leczonych VTD mieli istotnie wyższy zarówno odsetek odpowiedzi całkowitych ORR (Overall Response Rate), jak i bardzo dobrych remisji częściowych (VGPR) w porównaniu do leczonych VCD (odpowiednio ORR 92,3% w porównaniu do 83,4% i VGPR 66,3% w porównaniu do 56,2%). Poza tym w ramieniu z cyklofosfamidem obserwowano znamienne częstsze hematologiczne działania niepożądane 3. i 4. stopnia: niedokrwistość 9,5% w porównaniu do 4,1%, małopłytkowość 10,6% w porównaniu do 4,7% i neutropenię 33,1% w porównaniu do 18,9%. Natomiast u pacjentów poddanych terapii z talidomidem istotnie częściej obserwowano objawy polineuropatii w stopniach 2-4 (21,9% w porównaniu do 12,9%) [29, 30]. Wyniki badania NCT00531453 porównującego efekt leczenia schematem VTD i VTDC (bortezomib, talidomid, deksametazon, cyklofosfamid) wykazały natomiast, że dodanie cyklofosfamidu do programu VTD nie zmienia w istotny sposób 5-letniego przeżycia pacjentów (dla VTD – 69,1%, dla VTDC – 65,3%), podobnie nie obserwowano istotnej różnicy w zakresie czasu do progresji choroby (dla VTD – 37,7 mies., a 34,5 – mies. dla VTDC, $p = 0,37$) [31].

Indywidualizacja leczenia indukcyjnego

Wyniki dotychczasowych badań przesądzają o skuteczności i celowości stosowania programu VTD w leczeniu indukcyjnym przed ASCT u chorych z rozpoznaniem szpiczaka. Zgodnie z zaleceniami PGSh, jego zastosowanie powinno być rozważone w pierwszej kolejności, następnie VCD lub PAD. Mimo porównywalnej skuteczności schematów VCD i PAD, VCD ma bardziej korzystny niż PAD profil toksyczności [32]. Niekiedy jednak, głównie ze względu na współistniejące schorzenia chorego, zastosowanie niektórych leków jest problematyczne lub wręcz niemożliwe. Czasami także agresywny przebieg choroby czy jej nietypowe umiejscowienie skłaniają do odmiennego podejścia przy wyborze leczenia 1. linii. W takich szczególnych przypadkach wskazane jest rozważenie indywidualizacji leczenia indukcyjnego w celu uzyskania możliwie najlepszego efektu terapii i zminimalizowania działań niepożądanych. Wówczas wybór dodatkowego leku w terapii indukcyjnej (poza bortezomibem i sterydami) powinien z jednej strony być podyktowany sytuacją kliniczną pacjenta, a z drugiej – uwzględnić istotne cechy choroby, jak np. pozaszpikową lokalizację zmian. W przypadku pacjentów o dużym ryzyku zmian zatorowo-zakrzepowych czy obciążonych już zaburzeniami

rytmu serca należy zachować szczególną ostrożność przy kwalifikacji do leczenia talidomidem, który ma działanie prozakrzepowe i arytmogenne [33–35]. Mimo że cyklofosfamid także wykazuje działanie kardiotoksyczne, to w pracy porównującej skuteczność i bezpieczeństwo stosowania schematów VTD z VCD nie obserwowano żadnych powikłań kardiologicznych w grupie chorych leczonych VCD w porównaniu do 1,2% takich powikłań u leczonych VTD (odpowiednio 0% w porównaniu do 1,2%) [29]. Podobnie w przypadku pacjentów o dużym ryzyku wystąpienia lub z obecną już przed wdrożeniem leczenia jako objaw samego szpiczaka, polineuropatią. Skojarzenie bortezomibu i talidomidu, 2 leków potencjalnie neurotoksycznych, stwarza znaczne ryzyko istotnych powikłań neurologicznych. Konieczna jest wówczas staranna obserwacja pacjentów pod kątem narastania objawów polineuropatii i odpowiednio wczesna modyfikacja dawek lub odstawienie leków, ewentualnie zmiana leczenia. Polineuropatia ogółem była częściej obserwowana w grupie chorych leczonych VTD w porównaniu do VCD (7,7% w porównaniu do 2,9%, $p = 0,05$). Podobnie polineuropatia w stopniu 2–4. występowała częściej u leczonych VTD w porównaniu do leczonych VCD (21,9% i 12,9%, $p = 0,008$) [29]. Porównanie pod kątem neurotoksyczności schematów PAD i VCD także wypada na korzyść VCD. Polineuropatię w stopniu 2–4. obserwowano u 14,9% pacjentów leczonych PAD oraz u 8,4% leczonych VCD ($p = 0,03$). Podobnie powikłania zatorowo-zakrzepowe były obserwowane częściej w ramieniu PAD niż VCD (odpowiednio 2,8% i 0,4%, $p = 0,04$) [32].

Istotnym wyzwaniem wydaje się być leczenie szpiczaka z pozaszpikową lokalizacją zmian. Taka prezentacja choroby (*extramedullary disease*), będąca wyrazem odmiennej niż w postaci tradycyjnej szpiczaka biologii komórek nowotworowych, jest jednym z 4 głównych czynników tzw. wysokiego ryzyka w szpiczaku (*high-risk myeloma*). Poza lokalizacją pozaszpikową należą do nich: stopień zaawansowania choroby oceniony wg międzynarodowego wskaźnika rokowniczego ISS (*International Staging System*), niektóre zaburzenia cytogenetyczne oraz profil ekspresji genów, badany techniką mikromacierzy [36]. Obecność komórek plazmatycznych w lokalizacji pozaszpikowej świadczy o bardziej agresywnym przebiegu choroby. Zmiany pozaszpikowe zawierają często formy niedojrzałe, pleomorficzne czy plazmablastyczne komórki plazmatycznych. Taka postać choroby cechuje się znaczną niestabilnością genomu, większą opornością na leczenie i złym rokowaniem. Dlatego niektórzy autorzy postulują zastosowanie w takich przypadkach wysoce aktywnego leczenia, porównywalnego z leczeniem białaczek czy innych, agresywnych nowotworów hematologicznych, np. w leczeniu chłoniaków (*lymphoma-like regimens*) [37–40]. Celem takiego postępowania jest uzyskanie w krótkim czasie (po zastosowaniu możliwie agresywnej chemioterapii) maksymalnej redukcji masy nowotworu. Przy niestabilności genomu, charakterystycznej dla *high-risk myeloma*, może to zapobiec rozwojowi oporności na leczenie. Wg niektórych autorów, zasadne jest też unikanie w takiej sytuacji leków alkilujących, co do których istnieje podejrzenie, że mogą sprzyjać rozwojowi lekooporności [36, 41]. W przypadku masywnych zmian pozaszpikowych wiadomo także, że skuteczność immunomodulatorów jest niewielka.

Leki te działają głównie w obrębie mikrośrodowiska szpiku. Zmiany pozaszpikowe pozostają niejako poza zasięgiem działania immunomodulatorów [42–46]. Dlatego w przypadkach pozaszpikowej lokalizacji szpiczaka zasadne wydaje się rozważenie zastosowania antracyklin jako składnika terapii 1. linii. Program PAD wydaje się być wówczas dobrą alternatywą dla VTD czy VCD. Aktywność doksorubicyny w leczeniu szpiczaka była wielokrotnie potwierdzona w jego postaciach opornych i nawrotowych. W takich przypadkach zastosowanie doksorubicyny wyraźnie poprawiało zarówno głębokość odpowiedzi, jak i wydłużało czas wolny od progresji w chorobie [47–49]. Poza tym istnieją doniesienia na temat potencjalnego synergizmu działania doksorubicyny i bortezomibu [50]. Dane na temat leczenia indukcyjnego z udziałem doksorubicyny wyselekcjonowanych pacjentów z postacią pozaszpikową są bardzo ograniczone, niemniej podejmowano takie próby. Tym bardziej zasadne wydaje się sprawdzenie skuteczności takiego działania. W jednym z doniesień opisano przypadek pacjenta, u którego po podaniu leczenia indukcyjnego z udziałem doksorubicyny, talidomidu i deksametazonu uzyskano CR. Przyczyną nawrotu choroby ok. 1 rok po ASCT mógł być fakt, że procedurę przeszczepową wykonano dopiero 5 mies. po zakończeniu indukcji [42]. Spodziewany szybki efekt działania doksorubicyny może w krótkim czasie poprawić jakość odpowiedzi na leczenie indukcyjne, co u chorych kwalifikujących się do ASCT ma bezpośredni związek z PFS. Leczenie indukcyjne powinno być konsolidowane chemioterapią mieloablacyjną wspomaganą ASCT bez zwłoki. Zarówno indukcję, jak i mieloablację należy traktować jako elementy terapii 1. linii. Wydaje się zatem, że uzyskanie dobrej odpowiedzi w krótkim czasie w trakcie indukcji i niezwłoczna jej konsolidacja chemioterapią wysokodawkowaną daje szansę kontroli choroby i może ograniczyć ryzyko selekcji klonów opornych, podnoszone przez niektórych autorów. Jako cel terapii w postaciach *high-risk myeloma* (m. in. szpiczaki pozaszpikowe) postuluje się wręcz uzyskanie szybkiej, możliwie głębokiej odpowiedzi za pomocą agresywnego leczenia 1. linii, a następnie kontroli choroby przez leczenie podtrzymujące. Aktualne doniesienia na temat leczenia szpiczaka wysokiego ryzyka, poza intensyfikacją leczenia indukcyjnego i wdrożeniem leczenia podtrzymującego, sugerują także wykonanie tandemu ASCT [36, 46]. W Polsce możliwości intensyfikacji leczenia indukcyjnego za pomocą nowoczesnych terapii są znacznie ograniczone (brak dostępu do nowych generacji IPs, IMiDs czy MoAbs). Zastosowanie doksorubicyny w leczeniu indukcyjnym szpiczaka z prezentacją pozaszpikową w chwili obecnej należy rozważyć jako opcję leczenia tej źle rokującej postaci choroby. Wiąże się ono z większą toksycznością, jednak w niektórych przypadkach istnieje możliwość ograniczenia działań niepożądanych. Liposomalna postać doksorubicyny ma zdecydowanie bardziej korzystny niż postać tradycyjna profil toksyczności [51–53]. Czynniki wzrostu natomiast w zadowalający sposób pozwalają zmniejszyć ryzyko gorączki neutropenicznej, a w konsekwencji istotnie ograniczyć powikłania infekcyjne. Podawanie antracyklin jednego dnia (najczęściej 1 lub 4) w ok. 60–90 min. wlewie i.v. stosowane jest w wielu ośrodkach i zastąpiło 96-godz. infuzje ciągłe [47–49]. Nie ma wówczas potrzeby hospitaliza-

cji pacjentów ani implantacji centralnych cewników żylnych, nie ma także ryzyka infekcji odcewnikowych.

Wyniki leczenia szpiczaka z pozakostną prezentacją choroby są wysoce niezadowalające. Konieczne jest poszukiwanie nowych, skuteczniejszych terapii. Dla ustalenia optymalnego sposobu leczenia niezbędne są perspektywne badania kliniczne.

Leczenie indukcyjne pacjentów z niewydolnością nerek stanowi kolejne kliniczne wyzwanie. W chwili obecnej w Polsce nie ma ustalonego jednolitego sposobu postępowania w takich sytuacjach. Skuteczność i bezpieczeństwo bortezomibu stosowanego u pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka z towarzyszącą niewydolnością nerek powoduje, że jest on lekiem z wyboru. Podobnie uzasadnione jest zastosowanie wysokich dawek sterydów w takiej sytuacji. Bortezomib z deksametasonem (schemat VD) jest rekomendowany przez IMWG dla leczenia szpiczaka z towarzyszącą niewydolnością nerek [54]. Wiadomo natomiast, że zastosowanie schematów trójlekowych jest bardziej skuteczne w leczeniu szpiczaka niż złożonych jedynie z 2 leków oraz, że u pacjentów z planem procedury przeszczepowej głębokość odpowiedzi na leczenie 1 linii ma istotny wpływ na PFS. Uzasadnione wydają się więc próby leczenia trójlekowego także u chorych z niewydolnością nerek, kwalifikowanych do ASCT. Wydaje się, że talidomid może być stosunkowo bezpiecznie podawany w niewydolności nerek. Nie ma potrzeby dostosowania dawki leku do funkcji nerek. Zauważyć jednak należy, że sami producenci w charakterystyce produktu lekowego podają, iż nie prowadzono badań na temat bezpieczeństwa stosowania leku w niewydolności nerek. W przypadku doksorubicyny natomiast, podobnie jak w przypadku cyklofosfamidu, rekomendowana jest redukcja dawki leku przy wyraźnym obniżeniu filtracji kłębkowej $GFR < 10$ ml/min (Glomerular Filtration Rate), co w przypadku niewydolności nerek towarzyszącej szpiczakowi nie jest rzadkością. Dodatkowo wiadomo, że w badaniu porównującym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania PAD z VCD, u chorych leczonych wg PAD z wyjściowo obecną niewydolnością nerek lub zaburzeniami cytogenetycznymi częściej niż w porównywalnej grupie lezonej VCD obserwowano progresję choroby (odpowiednio 4,8% i 0,4%, $p = 0,03$) [32]. Wydaje się więc, że spośród dostępnych w Polsce schematów leczenia indukcyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka z towarzyszącą niewydolnością nerek, kwalifikujących się do ASCT, poza leczeniem VC, należałoby także rozważyć schemat VCD. Cyklofosfamid (obok sterydów) stosowany był poza tym w przeszłości jako lek z wyboru w niewydolności nerek towarzyszącej szpiczakowi przez badaczy skandynawskich [55].

Wybór terapii indukcyjnej dla pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka kwalifikujących się do ASCT jest istotnym elementem całego procesu leczenia. Jego skuteczność i bezpieczeństwo warunkuje powodzenie dalszych etapów terapii. Poniżej przedstawiono sugestie autorów artykułu do wyboru schematu leczenia indukcyjnego przed planowaną ASCT w zależności od sytuacji klinicznej pacjenta i charakteru samej choroby (Tab. 1). Załączono rekomendowane przez PGSz dawkowanie leków w poszczególnych schematach oraz dodano propozycje autorów artykułu dotyczące modyfikacji dawkowania sterydów w zależności od

Tabela I – Propozycje indywidualizacji leczenia indukcyjnego w szpiczaku mnogim
Table I – Proposals for individualization of induction therapy in multiple myeloma

SCHEMAT TERAPII	POTENCJALNY PACJENT
VTD	<ul style="list-style-type: none"> • Bez istotnej polineuropatii (≤ 2. stopnia) wyjściowo (2 potencjalnie neurotoksyczne leki). • Bez istotnych, licznych czynników ryzyka i dodatniego wywiadu w kierunku zakrzepicy (znaczny wzrost ryzyka powikłań zatorowo zakrzepowych). • Bez zmian pozaszpikowych (mała skuteczność talidomidu w takich zmianach). • Bez istotnych obciążeń kardiologicznych (ryzyko zaburzeń rytmu serca po talidomidzie). • Możliwa niewydolność nerek (talidomid nie wymaga redukcji dawki w niewydolności nerek).
VCD	<ul style="list-style-type: none"> • Współistniejąca polineuropatia wyjściowo (≤ 2. stopnia). • Możliwe obciążenia kardiologiczne (ale dopuszczające ASCT).
PAD	<ul style="list-style-type: none"> • Niewydolność nerek-próba odwrócenia niewydolności nerek. • Bez obciążeń kardiologicznych. • Obecne zmiany pozaszpikowe. • Zmiany zlokalizowane w nerwałgicznych okolicach, gdzie pożądany jest szybki efekt, np. masywne nacieki w kanale kręgowym, zagrażające uciskiem rdzenia i porażeniem.

Tabela II – Proponowane dawkowanie leków w terapii indukcyjnej szpiczaka mnogiego
Table II – Proposed drug dosage in induction therapy of multiple myeloma

LEK	PROPONOWANE DAWKOWANIE
BORTEZOMIB TALIDOMID	<ul style="list-style-type: none"> • 1,3 mg/m² s.c. w dn. 1, 4, 8, 11 co 21 dni (VCD, VTD) lub co 28 dni (PAD) • 100 mg/dz p.o. <i>a la longue</i> (CTD) lub 100–200 mg/dz w dn. 1–21 (VTD) -tolerancja dobra • 100 mg/dz p.o. co 2. dzień-objawy polineuropatii 1., 2. stopnia • odstawienie leku-polineuropatia 3. stopnia, podejrzenie zakrzepicy
CYKLOFOSFAMID	<ul style="list-style-type: none"> • 300–500 mg/m² p.o. w dn. 1, 8 co 21 dni (VCD) lub • 500 mg/m² i.v. w dn. 1 lub 625 mg/m² p.o. w dn. 1 lub w dawkach podzielonych w dn. 1–4 p.o.co 21 dni (CTD)
DOKSORUBICZYNA	<ul style="list-style-type: none"> • 4,5–9 mg/m² i.v. w dn. 1–4 co 28 dni (PAD) dawka dotychczas rekomendowana przez PGSz) • 30–40 mg/m² i.v. w dn. 1 lub 4, wlew 60–90 min. co 28 dni (PAD)-sugerowana modyfikacja czasu podawania leku, stosowana już w innych ośrodkach
DEKSAMETAZON	<ul style="list-style-type: none"> • 20–40 mg/dz p.o. w dn. 1,2,4,5,8,9,11,12 (dla VTD, VCD), 20mg/dz w dni jw. oraz dodatkowo w dn. 17–20 (dla PAD) – jeśli tolerancja leku dobra i brak p/wskazań względnych i bezwzględnych do stosowania sterydów. Postulowana redukcja dawki do 20 mg/dz (dla PAD do 10 mg/dz) w dniach i schematach jw. jeśli tolerancja leku jest średnia i brak przeciwwskazań bezwzględnych i względnych do stosowania sterydów, a do 10 mg/dz (ewentualnie lek odstawić) jeśli tolerancja leku jest średnia/zła i obecne p/wskazania względne do stosowania sterydów • 20 mg/dz p.o. w dn. 1–4, 9–12 (CTD), rozważyć redukcję dawki do 10mg/dz. w sytuacji średniej/złej tolerancji i/lub obecności względnych p/wskazań do stosowania sterydów, ewentualnie lek odstawić

tolerancji i/lub współistniejących względnych przeciwwskazań do ich stosowania. Autorzy artykułu zwracają także uwagę na zasadność skrócenia czasu wlewu doksorubicyny do ok.60–90 min. zamiast 96 godz. (Tab. II). Autorzy traktują poniższe propozycje jako głos w dyskusji dotyczącej aktualnego leczenia indukcyjnego pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka w Polsce, kwalifikujących się do ASCT i możliwości jego optymalizacji, a nie jako obowiązujące zalecenia. Podkreślić należy, że o ostatecznym kształcie leczenia decyduje lekarz prowadzący danego pacjenta, po uwzględnieniu wszystkich istotnych informacji klinicznych i po uzyskaniu zgody chorego na proponowane leczenie.

Podsumowanie

Chemioterapia wysokodawkowana wspomagana autologiczną transplantacją komórek krwiotwórczych nadal pozostaje rekomendowaną metodą leczenia młodszych chorych na szpiczaka plazmocytozy. Wprowadzenie do terapii szpiczaka nowoczesnych leków, w tym inhibitorów proteasomu, immunomodulatorów czy przeciwciał monoklonalnych, nie podważyło dotychczas ugruntowanej pozycji che-

mioteraapii mieloablacyjnej i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Skuteczność leczenia indukcyjnego, warunkująca głębokość remisji choroby, ma istotny wpływ na czas wolny od progresji choroby. W uzasadnionych przypadkach konieczna jest indywidualizacja terapii indukcyjnej. Mimo pewnych ograniczeń, leczenie indukcyjne w Polsce jest w znacznej mierze zbieżne z zaleceniami międzynarodowych gremiów eksperckich.

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Rajkumar SV. Myeloma today: Disease definitions and treatment advances. *Am J Hematol* 2016;91(1):90–100.
- [2] Anderson KC, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Chandler JC, Costello C, et al. NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2016. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14:389–400.
- [3] Rajkumar SV. Multiple Myeloma: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2014;89:998–1009.
- [4] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:e538–e548.
- [5] Mikhael JR, Dingli D, Roy V, Reeder CB, Buadi FK, Hayman SR, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: Updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Guidelines 2013. *Mayo Clin Proc* 2013;88:360–376.
- [6] Chang WJ, Dispenzieri A, Chim CS, Fonseca R, Goldschmidt H, Lentzsch S, et al., International Myeloma Working Group. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia* 2014;28:269–277.
- [7] Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, Schouten H, Mohty M, Dimopoulos M, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013;Supl. 6:vi133–vi137.
- [8] Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, Gay F, Wäsch R, Morgan G, et al. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Hematologica* 2014;99:232–242.
- [9] Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8:479–491.
- [10] Rajkumar SV, Gahrton G, Bergsagel PL. Approach to the treatment of multiple myeloma: A clash of philosophies. *Blood* 2011;118:3205–3211.
- [11] Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:1875–1883.
- [12] Blade J, Vesole DH, Gertz M. Transplantation for multiple myeloma: Who, when, how often? *Blood* 2003;102:3469–3477.
- [13] Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, Greipp PR, Lazarus HM, Hurd DD, et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol* 2006;24:929–936.
- [14] Shah N, Callander N, Ganguly S, Gul Z, Hamadani M, Costa L, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma: Guidelines from the ASBMT. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.03.02>.
- [15] Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Facon T, Caillot D, Escoffre M, et al. Autologous Transplantation for Multiple Myeloma in the Era of New Drugs: A Phase III Study of the Intergroupe Francophone Du Myelome (FM/DFCI 2009 Trial). *Blood* 2015;126(23). Supl, Abs. 391.
- [16] Gay F, Magarotto V, Petrucci MT, Di Raimondo F, Pour L, Caravita T, et al. Autologous Transplantation Versus Cyclophosphamide-Lenalidomide-Prednisone Followed By Lenalidomide-Prednisone Versus Lenalidomide Maintenance in Multiple Myeloma: Long-term Results of Phase III Trial. *Blood* 2015;126(23). Supl, Abs. 392.
- [17] Cavo M, Palumbo A, Zweegman S, Dimopoulos M, Hajek R, Pantani L, et al. Upfront autologous stem cell transplantation (ASCT) versus novel agent-based therapy for multiple myeloma (MM): A randomized phase 3 study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM trial). *J Clin Oncol* 2016;34. suppl., Abstr. 8000.
- [18] Vij R, Kumar S, Zhang MJ, Zhong X, Huang J, Dispenzieri A, et al. Impact of pretransplant therapy and depth of disease response before autologous transplantation for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:335–341.
- [19] Moreau P, Attal M, Pégourié B, Planche L, Hulin C, Facon T, et al., IFM 2005-01 study investigators. Achievement of VGPR to induction therapy is an important prognostic factor for longer PFS in the IFM 2005-01 trial. *Blood* 2011;117(11):3041–3044.
- [20] Binder M, Rajkumar SV, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Buadi FK, et al. Predictors of early response to initial therapy in patients with newly diagnosed symptomatic multiple myeloma. *Am J Hematol* 2015;90(10):888–891.
- [21] Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, 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;376:2075–2085.
- [22] Kumar S, Flinn I, Richardson PG, Hari P, Callander N, Noga SJ, et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood* 2012;119:4375–4382.
- [23] Richardson PG, Weller E, Lonial S, Jakubowiak AJ, Jagannath S, Raje NS, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010;116:679–686.
- [24] Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, Chen C, Trudel S, Hentz J, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia* 2009;23:1337–1341.
- [25] Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, Chen C, Trudel S, Laumann K, et al. Once- versus twice-weekly bortezomib induction therapy with CyBorD in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010;115:3416–3417.
- [26] Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, Attal M, Tiab M, Hulin C, 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;118:5752–5758.
- [27] Dmoszyńska A, Walter-Croneck A, Pieńkowska-Grela B, Ušnarska-Zubkiewicz L, Walewski J, Charliński G, et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskracji plazmocytoowych na rok 2016. *Acta Hematologica Polonica* 2016;47:39–85.
- [28] Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, Hernández D, López-Jiménez J, Rubia J, et al., Programa para el Estudio y la Terapéutica de las Hemopatías Malignas/Grupo Español de Mieloma (PETHEMA/GEM) group. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction

- pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood* 2012;120(8):1589–1596.
- [29] Moreau P, Hulin C, Macro M, Caillot D, Chateix C, Rousset M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood* 2016;127:2569–2574.
- [30] Cavo M, Pantani L, Pezzi A, Petrucci MT, Patriarca F, Di Raimondo F, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTD) is superior to bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone (VCD) as induction therapy prior to autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Leukemia* 2015;29(12):2429–3243.
- [31] Ludwig H, Greil R, Masszi T, Spicka I, Shpilberg O, Hajek R, et al. Bortezomib, thalidomide and dexamethasone, with or without cyclophosphamide, for patients with previously untreated multiple myeloma: 5-year follow-up. *Br J Haematol* 2015;171(3):344–354.
- [32] Mai E, Bertsch U, Dürig J, Kunz C, Haenel M, Blau IW, et al. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) in newly diagnosed myeloma. *Leukemia* 2015 Aug;29(8):1721–1729. <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2015.80>. Epub 2015 Mar 19.
- [33] Weijuan L, Garcia D, Cornell F, Gailani D, Laubach J, Maglio M, et al. Cardiovascular Complications of Novel Multiple Myeloma Treatments. *Circulation* 2016. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018351>.
- [34] Weijuan L, Garcia D, Cornell F, Gailani D, Laubach J, Maglio M, et al. Cardiovascular and Thrombotic Complications of Novel Multiple Myeloma Therapies. *JAMA Oncol*. Published online September 15, 2016. [doi:10.1001/jamaoncol.2016.3350](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.3350).
- [35] Antonio Palumbo, Thierry Facon, Pieter Sonneveld. Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later. *Blood* 2008;111:3968–3977. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2007-10-117457>.
- [36] Lonial S, Boise L, Kaufman J. How I treat high-risk myeloma. *Blood* 2015;126:1536–1543. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-06-653261>.
- [37] Sheth N, Yeung J, Chang H. p53 nuclear accumulation is associated with extramedullary progression of multiple myeloma. *Leuk Res* 2009;33(10):1357–1360.
- [38] Pour L, Sevcikova S, Greslikova H, Kupska R, Majkova P, Zahradova L, et al. Soft-tissue extramedullary multiple myeloma prognosis is significantly worse in comparison to bone-related extramedullary relapse. *Haematologica* 2014;99(2):360–364.
- [39] Rasche L, Bernard C, Topp MS, Kapp M, Duell J, Wesemeier C, et al. Features of extramedullary myeloma relapse: high proliferation, minimal marrow involvement, adverse cytogenetics: a retrospective single-center study of 24 cases. *Ann Hematol* 2012;91:1031–1037.
- [40] Rasche L, Striffler S, Duell J, Rosenwald A, Buck A, Maeder U, et al. The lymphoma-like polychemotherapy regimen “Dexa-BEAM” in advanced and extramedullary multiple myeloma. *Ann Hematol* 2014;93:1207–1214.
- [41] Usmani S, Heuck C, Mitchell A, Szymonifka J, Nair B, Hoering A, et al. Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents. *Haematologica* 2012;97(11):1761–1767.
- [42] Kumar A, Dakhil C, Satyan M, Haideri N, et al. Extramedullary progression of multiple myeloma despite concomitant medullary response to multiple combinations therapies and autologous transplant: a case report. *Journal of Medical Reports* 2014;8:299. <http://www.jmedicalcasereports.com/content/8/1/299>.
- [43] Rosinol L, Cibeira M, Blade J, Esteve J, Aymerech M, Rozman M, et al. Extramedullary multiple myeloma escapes the effect of thalidomide. *Haematologica* 2004;89:832–836.
- [44] Avigdor A, Ranani P, Levi I, Hardan I, Ben-Bassat I. Extramedullary progression despite a good response in the bone marrow in patients treated with thalidomide for multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2001;42:683–687.
- [45] Candoni A, Simeone E, Fanin R. Extramedullary progression of multiple myeloma under thalidomide therapy despite concomitant response of medullary disease. *Am J Hematol* 2008;83:680–681.
- [46] Touzeau C, Moreau P. How I treat extramedullary myeloma. *Blood* 2016;127(8):971–976.
- [47] Orlowski R, Nagler A, Sonneveld P, Bladé J, Hajek R, Spencer A, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol* 2007;25:3892–39029.
- [48] Nooka A, Kastiris E, Dimopoulos M, Lonial S. Treatment options for relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2015;125:3085–3099. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-11-568923>.
- [49] Waterman G, Yellin O, Swift R, Mapes R, Eades B, Ackerman E, et al. A modified regimen of pegylated liposomal doxorubicin, bortezomib, and dexamethasone is effective and well tolerated in the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma. *Ann Hematol* 2011 Feb;90(2):193–200. <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-010-1052-8>. Epub 2010 Sep 1.
- [50] Shah J, Orlowski R, Thomas S. Role of combination bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin in the management of relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Ther Clin Risk Manag* 2009;5:151–159.
- [51] Hussein M. Modifications to Therapy for Multiple Myeloma: Pegylated Liposomal Doxorubicin in Combination With Vincristine, Reduced-Dose Dexamethasone, and Thalidomide. *The Oncologist* 2003;8:39–45. http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.8-suppl_3-39.
- [52] Rifkin R, Gregory S, Mohrbacher A, Hussein MA. Pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, and dexamethasone provide significant reduction in toxicity compared with doxorubicin, vincristine, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a phase 3 multicenter randomized trial. *Cancer* 2006;106(4):848–858.
- [53] Nooka A, Kastiris E, Dimopoulos M, Lonial S. Treatment options for relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2015;125(20):3085–3099.
- [54] Dimopoulos M, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H, Jagannath S, et al. Renal Impairment in Patients With Multiple Myeloma: A Consensus Statement on Behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2010;28:4976–4984.
- [55] Gahrton G, Durie B, Samson D. Multiple myeloma and related disorders. Management of myeloma patients with renal failure. *Rozdział 22*; 343–344.