

Szpiczak plazmocytowy — praktyczne aspekty dotyczące diagnostyki i leczenia

Plasma cell myeloma — practical aspects of the diagnosis and treatment

Grzegorz Charliński¹, Elżbieta Wiater²

¹Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa, Warszawa

Streszczenie

Poznanie biologii szpiczaka plazmocytoowego (PCM) i wprowadzenie nowych leków do terapii tej choroby wpłynęło na zmianę jej postrzegania. Dokładne rozpoznanie PCM i zastosowanie terapii opartej na lekach immunomodulujących czy inhibitorach proteasomu pozwala uzyskać długotrwałą odpowiedź na leczenie i wydłużyć przeżycie wolne od progresji choroby i całkowity czas przeżycia chorych. Jednocześnie wprowadzenie nowych metod diagnostycznych i poprawa wyników leczenia spowodowały konieczność stosowania nowych definicji określających odpowiedź na leczenie, takich jak całkowita remisja immunofenotypowa czy molekularna. U chorych niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT) stosuje się leczenie oparte na talidomidzie lub bortezomibie w skojarzeniu z melfalanem i kortykosteroidami, a u pacjentów kwalifikujących się do auto-HSCT w leczeniu indukującym są zazwyczaj stosowane protokoły trójlekowe zawierające bortezomib i kortykosteroidy. Leczenie starszych chorych wymaga zindywidualizowanego podejścia, szczególnie w odniesieniu do dawek stosowanych leków. Wprowadzenie nowoczesnych metod diagnostycznych, określenie nowych czynników prognostycznych i stosowanie nowych leków w terapii PCM jeszcze bardziej przyczyni się do poprawy rokowania u tych chorych.

Słowa kluczowe: szpiczak plazmocytowy, diagnostyka, leczenie

Hematologia 2014; 5, 4: 317–331

Abstract

Understanding of the biology of plasma cell myeloma (PCM) and the introduction of new drugs for the treatment of this disease has changed the perception of disease. Accurate diagnosis of PCM and application therapy based on immunomodulatory drugs or proteasome inhibitors can achieve long-term response to treatment, progression-free survival and overall survival increases. At the same time, the introduction of novel diagnostic methods and improvement the results of treatment led to the introduction of new definitions, which define the response to therapy, as immunophenotyping or molecular complete remission. Patients ineligible for autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) are used to treat with the therapy based on bortezomib or thalidomide in combination with melphalan and corticosteroids, while inducing protocols in patients eligible for auto-HSCT contain usually three drugs including bortezomib and corticosteroids. Treatment of

Adres do korespondencji: Grzegorz Charliński, Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa, tel.: 22 599 28 98, faks: 22 599 14 18, e-mail: gcharlinski@wum.edu.pl

older patients requires individualization particularly with regard to the doses of medications. The introduction of novel diagnostic methods, the definition of new prognostic factors and the introduction of modern therapy of PCM will further improve the prognosis of these patients.

Key words: plasma cell myeloma, diagnosis, treatment

Hematologia 2014; 5, 4: 317–331

Wprowadzenie

Szpiczak plazmocytowy (PCM, *plasma cell myeloma*) jest chorobą nowotworową charakteryzującą się niekontrolowanym rozrostem klonalnych plazmocytołów wywołanym przez wewnątrzkomórkowe zaburzenia genetyczne. Objawy i następstwa tej choroby nowotworowej zależą nie tylko od nadmiaru określonego rodzaju komórek nowotworowych (w tym wypadku patologicznych plazmocytołów), ale także od wytwarzanego przez te komórki białka monoklonalnego (M) oraz różnego rodzaju cytokin. Mimo że PCM jest rzadkim nowotworem i stanowi około 1% wszystkich nowotworów, to jest jednym z najczęściej występujących nowotworów krwi (10–15%) [1]. W 2010 roku do Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w Warszawie wpłynęły dane o 1247 nowych zachorowaniach na PCM i był to trzeci pod względem liczby nowych przypadków nowotwór układu krwiotwórczego u dorosłych w Polsce [2]. Dane te są prawdopodobnie niedoszacowane z powodu niepełnej zgłaszalności nowotworów. Liczba zarejestrowanych zgonów spowodowanych przez PCM w tym samym okresie wyniosła 1130. W Europie, według danych *Surveillance of Rare Cancers in Europe* z 2011 roku, zachorowalność (współczynnik standaryzowany) na PCM wynosi 5,86/100 000 osób/rok [3]. Szpiczak plazmocytowy częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet (1,4:1) oraz u Amerykanów pochodzenia afrykańskiego i u osób rasy kaukaskiej. Nie występuje natomiast u dzieci i niezwykle rzadko obserwuje się go u osób poniżej 30. roku życia. Większość (90%) przypadków PCM jest rozpoznawanych u chorych powyżej 50. roku życia, a mediana wieku w czasie rozpoznania wynosi około 70 lat [4].

Stanem przednowotworowym PCM jest gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (MGUS, *monoclonal gammopathy of undetermined significance*), którą wykrywa się u 3% osób w wieku powyżej 50 lat i u 5% osób w wieku ponad 70 lat. Ryzyko ewolucji MGUS do PCM, amyloidozy łańcuchów lekkich (AL, *light chain amyloidosis*) lub makroglobulinemii Waldenströma (WM, *Waldenström macroglobulinemia*) wynosi około 1%/rok i utrzymuje się przez całe życie [5].

Postać bezobjawowa PCM jest stwierdzana u około 10% chorych, u których nacieki plazmocytołów w szpiku kostnym wynosi zwykle 10–20%, a mediana stężenia białka M w surowicy — 3 g/dl. Ryzyko progresji do objawowego PCM wynosi 10% rocznie w ciągu pierwszych 5 lat od rozpoznania, a następnie zmniejsza się [6]. Najbardziej zaawansowaną postacią PCM jest białaczka plazmocytołowa.

Rozpoznanie PCM

Badania przesiewowe

Początkowo objawy PCM są nieswoiste. W miarę rozwoju choroby mogą się pojawiać dolegliwości bólowe lub złamania patologiczne, najczęściej w okolicy lędźwiowo-krzyżowej kręgosłupa. Do pozostałych objawów należą osłabienie i pogorszenie tolerancji wysiłku będące następstwem niedokrwistości.

Dość często podstawą podejrzenia PCM jest przyspieszone opadanie krwinek czerwonych wykryte najczęściej w rutynowych badaniach krwi. Rzadziej stwierdza się zaburzenia świadomości będące następstwem wysokiego stężenia białka M powodującego zespół nadlepkkości lub hiperkalcemii. W następstwie niewydolności nerek może dochodzić do występowania obrzęków obwodowych. W tabeli 1 zestawiono najczęściej występujące objawy kliniczne i laboratoryjne w przebiegu PCM [6].

Tabela 1. Objawy kliniczne i laboratoryjne występujące w przebiegu szpiczaka plazmocytołowego (źródło [6])

Table 1. Clinical and laboratory abnormalities in plasma cell myeloma (source [6])

Objawy kliniczne	Występowanie (%)
Białko monoklonalne (wykryte metodą immunofiksacji)	93
Białko monoklonalne (wykryte metodą elektroforezy)	82
Złamania patologiczne, zmiany osteolityczne	80
Zespół nadlepkkości	75
Niedokrwistość	72
Niewydolność nerek	20
Hiperkalcemia	13

Badania potwierdzające rozpoznanie

W celu potwierdzenia rozpoznania PCM, w przypadku stwierdzenia obecności białka M w badaniu elektroforezy białek surowicy, należy wykonać następujące badania [6, 7]:

- 1) krwi obwodowej:
 - morfologia krwi obwodowej,
 - stężenie kreatyniny,
 - stężenie wapnia;
- 2) białek:
 - badanie immunofiksacji białek surowicy i/lub moczu: określenie typu i stężenia białka M (podstawowe badanie do monitorowania skuteczności leczenia PCM),
 - ilościowa ocena białka M w moczu na podstawie analizy moczu z 24-godzinnej zbiórki,
 - stężenie wolnych łańcuchów lekkich w surowicy (sFLC, *serum free light chains*) oraz wyliczenie ich wskaźnika (szczególnie zalecane u osób z chorobą łańcucha lekkiego i PCM niewydzielającego lub skąpo wydzielającego);
- 3) szpiku kostnego:
 - badania cytologiczne i histopatologiczne (ocena wielkości nacieku klonalnych plazmocytoz (immunohistochemiczna ocena ekspresji CD138),
 - badanie immunofenotypu plazmocytoz,
 - badanie cytogenetyczne/fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescence in-situ hybridization*);
- 4) układu kostnego:
 - badanie radiologiczne kośćca, w tym: czaszki, kręgosłupa, miednicy, kości ramiennych i udowych,
 - badanie rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) lub tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) zaleca się w przypadkach występowania objawów klinicznych sugerujących obecność zmian kostnych przy ich nieobecności w badaniu radiologicznym,
 - badanie MRI zaleca się w przypadkach podejrzenia złamań kompresyjnych kręgow z podejrzeniem uszkodzenia rdzenia kręgowego,
 - badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*), jego przydatność jest obecnie oceniana w badaniach klinicznych.

Wykonanie wymienionych badań pozwala na ostateczne rozpoznanie PCM. W tabeli 2 zestawiono badania niezbędne do przeprowadzenia u chorych z podejrzeniem PCM [7].

Kryteria rozpoznania PCM

Rozpoznanie objawowego PCM wymaga spełnienia następujących kryteriów:

- 1) obecność klonalnych plazmocytoz w badaniu cytologicznym/histopatologicznym szpiku kostnego 10% i więcej;
- 2) obecność białka M w surowicy/moczu (niezależnie od jego stężenia);
- 3) stwierdzenie objawów uszkodzenia narządowego określanych angielskim akronimem CRAB:
 - C (*calcium*): hiperkalcemia, stężenie wapnia w surowicy powyżej 2,75 mmol/l (> 11 mg/dl) lub > 0,25 mmol/l (> 1 mg/dl) powyżej górnej granicy normy;
 - R (*renal*): niewydolność nerek, stężenie kreatyniny w surowicy powyżej 2 mg/dl (> 1,73 mmol/l) lub klirens kreatyniny < 40 ml/min;
 - A (*anemia*): niedokrwistość, stężenie hemoglobiny (Hb) poniżej 10 g/dl lub jej zmniejszenie o co najmniej 2 g/dl w stosunku do dolnej granicy normy;
 - B (*bone*): obecność zmian kostnych (zmiany osteolityczne, złamania patologiczne).

Do nowych kryteriów rozpoznania objawowego PCM należą:

- 1) obecność klonalnych plazmocytoz w badaniu szpiku kostnego 60% i więcej;
- 2) stosunek wolnych łańcuchów lekkich κ/λ w surowicy równy 100 lub większy;
- 3) więcej niż jedna zmiana ogniskowa w układzie kostnym o wymiarze co najmniej 5 mm uwidoczniona w badaniu MRI.

Kryteria rozpoznania pozostałych postaci PCM zestawiono w tabeli 3 [6, 8].

Czynniki prognostyczne i ocena zaawansowania klinicznego

Szpiczak plazmocytowy jest heterogenną chorobą, a jego przebieg kliniczny jest niezwykle zróżnicowany. W celu określenia rokowania wykorzystuje się parametry zarówno kliniczne, jak i laboratoryjne. Do najważniejszych z nich należą stężenia β_2 -mikroglobuliny, albuminy i białka C-reaktywnego oraz aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*).

Do najważniejszych kryteriów rokowniczych zalecanych do wykorzystywania w codziennej praktyce klinicznej w dalszym ciągu pozostaje klasyfikacja zaawansowania klinicznego PCM według Durie i Salmona (D-S) z 1975 roku [9] i Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna

Tabela 2. Badania diagnostyczne zalecane w czasie rozpoznania i w trakcie wizyt kontrolnych po zakończeniu leczenia u chorych na szpiczaka plazmocytozy (PCM)**Table 2.** Recommended procedures for the diagnosis and follow-up of plasma cell myeloma (PCM)

Badanie		Cel badania
Biopsja szpiku kostnego	Rozpoznanie	Określenie nacieku plazmocytozy, immunofenotypu, cytogenetyki, FISH nowotworowych plazmocytozy
	Wizyty kontrolne	Potwierdzenie CR lub PD
Elektroforeza białek (surowica)	Rozpoznanie	Stężenie białka M
	Wizyty kontrolne	Regularne oznaczanie stężenia białka M zarówno u chorych, u których je stwierdzano, jak i nie stwierdzano przy rozpoznaniu
Elektroforeza białek (24-h zbiórka moczu)	Rozpoznanie	Stężenie białka M w przypadku uszkodzenia kłębuszków nerkowych, obecność albuminurii (amyloidoza)
	Wizyty kontrolne	Regularne oznaczanie w przypadkach obecności białka M w moczu; okresowo u chorych, u których początkowo nie stwierdzono białka M w moczu
Immunoglobuliny (surowica) metodą nefelometryczną	Rozpoznanie	IgA zwiększa stężenie białka M u chorych na PCM typu IgG i IgM; określenie stłumienia fizjologicznych Ig
	Wizyty kontrolne	Regularne oznaczanie u chorych na IgA PCM; okresowo u chorych, u których początkowo nie stwierdzono białka M w surowicy
Immunofiksacja, elektroforeza białek	Rozpoznanie	Identyfikacja izotypu IgG i typu łańcucha lekkiego w surowicy oraz w moczu u osób z białkomoczem
	Badania kontrolne	Potwierdzenie CR lub rozpoznanie wczesnego nawrotu
Łańcuchy lekkie w surowicy	Rozpoznanie	U chorych na chorobę łańcucha lekkiego i skąpo wydzielającego MM; poprawia monitorowanie wszystkich chorych na PCM
	Badania kontrolne	Monitorowanie PCM, szczególnie choroby łańcucha lekkiego lub skąpo wydzielającego PCM
Radiologiczne kości	Rozpoznanie	Ocena choroby kostnej
	Badania kontrolne	W przypadkach podejrzenia nowych zmian kostnych
CT, MRI, PET	Rozpoznanie	Zwiększa czułość w określonych zmianach choroby kostnej w PCM ichorobie pozaszpikowej; PET dostarcza informacji o aktywności choroby (przydatność w fazie badań klinicznych)
	Badania kontrolne	Zalecane tylko w przypadkach podejrzenia choroby pozaszpikowej lub złamań kompresyjnych z uszkodzeniem rdzenia kręgowego
Morfologia krwi obwodowej, TP, albumina, LDH, ALT, AST wapń, kreatynina, β_2 -mikroglobulina, (CRP, witamina D — oznaczenie nie konieczne)	Rozpoznanie	Określenie funkcji narządów, aktywności choroby (LDH) i zakażeń bakteryjnych (CRP)

FISH (*fluorescent in situ hybridization*) — fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*; CR — całkowita remisja; PD (*progression disease*) — progresja choroby; białko M — białko monoklonalne; PCM (*plasma cell myeloma*) — szpiczak plazmocytozy; CT (*computed tomography*) — tomografia komputerowa; MRI (*magnetic resonance imaging*) — rezonans magnetyczny; PET (*positron emission tomography*) — pozytonowa tomografia emisyjna; TP (*total protein*) — białko całkowite; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa; ALT (*alanine aminotransferase*) — transaminaza alaninowa; AST (*aspartate aminotransferase*) — transaminaza asparaginowa; Ig — immunoglobulina; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne

(ISS, *International Staging System*) wprowadzona w 2003 roku [10]. W obu klasyfikacjach określono masę guza nowotworowego (dotyczy to przede wszystkim klasyfikacji D-S). W przypadku stwierdzenia progresji lub wznowy PCM nie zaleca się zmiany określenia stopnia zaawansowania klinicznego w klasyfikacji według ISS. Wymienione wyżej klasyfikacje zaawansowania klinicznego PCM przedstawiono w tabeli 4.

W ostatnich latach uważa się, że największe znaczenie rokownicze w PCM ma obecność zaburzeń cytogenetycznych. Obecnie, na podstawie zaburzeń cytogenetycznych, wyróżnia się trzy grupy ryzyka — standardowe, pośrednie i wysokie. Mediana całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) chorych na PCM cechujących się standardowym ryzykiem wynosi 8–10 lat, a u chorych z grupy wysokiego ryzyka — 2–3 lata mimo stosowania in-

Tabela 3. Kryteria diagnostyczne szpiczaka plazmocytozy i innych dyskrazji plazmocytozy (źródła [6, 8])**Table 3.** Diagnostic criteria for plasma cell myeloma and other plasma cells dyscrasia (sources [6, 8])

Choroba	Definicja
Gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (MGUS)	Wszystkie kryteria muszą być spełnione: 1) stężenie białka M (surowica) < 3 g/dl 2) naciek klonalnych plazmocytozy w szpiku kostnym < 10% 3) nieobecność objawów uszkodzenia narządowego CRAB
Szpiczak plazmocytozy bezobjawowy	Oba kryteria muszą być spełnione: 1) stężenie białka M (surowica) ≥ 3 g/dl i/lub naciek klonalnych plazmocytozy w szpiku kostnym ≥ 10% 2) nieobecność objawów uszkodzenia narządowego CRAB
Szpiczak plazmocytozy objawowy	Wszystkie kryteria muszą być spełnione: 1) obecność klonalnych plazmocytozy w badaniu szpiku kostnego ≥ 60% 2) stosunek wolnych łańcuchów lekkich κ/λ w surowicy ≥ 100 3) więcej niż jedna zmiana ogniskowa w układzie kostnym o wymiarze ≥ 5 mm uwidoczona w badaniu MRI
Białaczka plazmocytozy	> 20% plazmocytozy we krwi obwodowej, jeśli liczba WBC < 10 G/l lub > 2 G/l, jeśli liczba WBC > 10 G/l
Szpiczak plazmocytozy odosobniony	Wszystkie kryteria muszą być spełnione: 1) obecność klonalnych plazmocytozy w biopsji zmiany kostnej lub tkankowej 2) nieobecność nacieku klonalnych plazmocytozy w szpiku kostnym 3) prawidłowy wynik badania obrazowego układu kostnego z wyjątkiem podstawowego ogniska kostnego 4) brak objawów uszkodzenia narządowego CRAB
Inne dyskrazje plazmocytozy	Makroglobulinemia Waldenströma 1) Pierwotna układowa amyloidoza łańcuchów lekkich 2) Choroba depozytów immunoglobulin 3) Zespół POEMS

MGUS — monoclonal gammopathy of undetermined significance; białko M — białko monoklonalne; CRAB (calcium, renal, anemia, bone) — hiperkalcemia, niewydolność nerek, niedokrwistość, bóle kostne; WBC (white blood cells) — liczba krwinek białych; POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, skin changes) — polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, białko M, zmiany skórne; MRI (magnetic resonance imaging) — rezonans magnetyczny

Tabela 4. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego szpiczaka plazmocytozy według Durie-Salmona i Międzynarodowej Klasyfikacji Prognostycznej (ISS) (źródła [3, 4])**Table 4.** Durie-Salmon staging system and International Staging System (ISS) for multiple myeloma (sources [3, 4])

	Kryteria wg Durie-Salmona	Kryteria ISS
Stadium zaawansowania klinicznego	I Wszystkie kryteria muszą być spełnione: 1) stężenie Hb > 10 g/dl 2) stężenie wapnia (surowica) ≤ 11 mg/dl (≤ 2,75 mmol/l) 3) brak zmian kostnych lub pojedyncze zmiany osteolityczne 4) stężenie białka M: IgG < 5 g/dl, IgA < 3 g/dl 5) dobowe wydalanie monoklonalnych łańcuchów lekkich < 4 g; 6) dobowe wydalanie wapnia z moczem < 150 mg (< 4 mmol/l)	Stężenia β ₂ -mikroglobuliny (surowica) < 3,5 mg/l i albuminy (surowica) ≥ 3,5 g/dl
	II Parametry nieodpowiadające stadium I i III	Parametry nieodpowiadające stadium I i III
	III Spełnione co najmniej jedno kryterium: 1) stężenie Hb < 8,5 g/dl 2) stężenie wapnia (surowica) > 11 mg/dl (2,75 mmol/l) 3) liczne zmiany osteolityczne 4) stężenie białka M: IgG > 7 g/dl, IgA > 5 g/dl 5) dobowe wydalanie monoklonalnych łańcuchów lekkich > 12 g 6) dobowe wydalanie wapnia z moczem > 150 mg (> 4 mmol/l)	Stężenie β ₂ -mikroglobuliny (surowica) ≥ 5,5 g/dl

Wydolność nerek

A: stężenie kreatyniny (surowica) < 2 mg/dl (< 1,73 mmol/l)

B: stężenie kreatyniny (surowica) > 2 mg/dl (> 1,73 mmol/l)

Hb — hemoglobina; Ig — immunoglobulina; białko M — białko monoklonalne

Tabela 5. Grupy ryzyka cytogenetycznego w szpiczaku plazmocytowym według *Mayo Clinic* (źródło [11])**Table 5.** Cytogenetic risk groups in plasma cell myeloma according to Mayo Clinic (source [11])

Ryzyko	Zaburzenia cytogenetyczne
Standardowe	t(11;14), t(6;14), trisomia
Pośrednie	t(4;14), 1q, del13 lub hipodiploidia
Wysokie	del 17p, t(14;16), t(14;20)

tensywnego leczenia wspomaganego tandemowym autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) [11]. Określenie ryzyka według tej klasyfikacji, w odróżnieniu od dwóch wcześniej opisanych, wpływa na wybór sposobu leczenia. Grupy ryzyka cytogenetycznego w PCM według *Mayo Clinic* przedstawiono w tabeli 5.

Ryzyko związane z zaburzeniami cytogenetycznymi powinno być określone zarówno w momencie rozpoznania PCM, jak i w czasie jego progresji lub nawrotu. W przypadku stwierdzenia niekorzystnych zaburzeń cytogenetycznych w progresji/nawrocie, w porównaniu ze stwierdzanymi w momencie rozpoznania PCM, chory powinien być reklasyfikowany do grupy o gorszym rokowaniu.

Niedawno stwierdzono, że zestawienie zaburzeń cytogenetycznych t(4, 14) i del(17p) ze stadium zaawansowania klinicznego według ISS może znacznie poprawić ocenę rokowania, zarówno w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*), jak i OS [12].

Leczenie PCM

Szpiczak plazmocytowy odosobniony

Metodą z wyboru w leczeniu PCM odosobnionego jest radioterapia dawką 45 Gy lub większą [13]. W niektórych przypadkach odmiany pozakostnej niezbędne jest leczenie chirurgiczne.

Szpiczak plazmocytowy bezobjawowy

Bezobjawowy PCM nie jest obecnie wskazaniem do rozpoczęcia leczenia.

Szpiczak plazmocytowy objawowy

Objawowy PCM jest wskazaniem do rozpoczęcia leczenia. Po rozważeniu możliwości wykonania auto-HSCT chory jest kwalifikowany do odpowiedniego protokołu leczenia.

Do leczenia chemioterapią wysokodawkowaną wspomaganą auto-HSCT są kwalifikowani chorzy w dobrym stanie ogólnym w wieku poniżej 65.–70. roku życia. Natomiast starsi (> 65.–70. rż.) chorzy, w złym stanie ogólnym, z poważnymi schorzeniami współistniejącymi lub niewydolnością narządową, są kwalifikowani do leczenia opartego na melfalanie i kortykosteroidzie w skojarzeniu z jednym z nowych leków (talidomid, bortezomib).

Chorzy niekwalifikujący się do auto-HSCT

Podstawami leczenia tej grupy chorych w krajach europejskich są w zasadzie dwa protokoły lekowe, tj. protokół MPT (melfalan, prednizon, talidomid) i protokół VMP (bortezomib, melfalan, prednizon). W sześciu randomizowanych badaniach klinicznych porównano leczenie według protokołu MPT z leczeniem zgodnie z protokołem MP (melfalan, prednizon), będącym ówczesnym standardem leczenia. We wszystkich badaniach stwierdzono wydłużenie PFS do około 24 miesięcy (mediana) w grupie chorych leczonych według protokołu MPT w porównaniu z 14–16 miesięcy (mediana) w grupie chorych leczonych według protokołu MP [14, 15]. Wyniki dotyczące OS były bardziej zróżnicowane, ale w wykonanej metaanalizie obejmującej 1685 chorych potwierdzono istotne wydłużenie PFS, OS i większy łączny odsetek odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) w grupie chorych leczonych MPT w porównaniu z MP [14]. Warto wspomnieć o poważnych działaniach niepożądanych (III i IV stopnia wg CTCAE [*Common Toxicity Criteria Adverse Events*]), w tym przede wszystkim ryzyku rozwoju neuropatii obwodowej i zakrzepicy żyłnej, które są stwierdzane u około połowy chorych leczonych według protokołu MPT [15].

Leczenie starszych chorych według protokołu VMP jest następstwem wyników uzyskanych w randomizowanym badaniu klinicznym III fazy — VISTA. Leczenie według protokołu VMP zwiększa ORR i wydłuża PFS i OS w porównaniu z terapią MP. W grupie chorych leczonych według protokołu VMP (podobne jak w grupie chorych leczonych wg protokołu MPT) PFS wyniósł 24 miesiące (mediana) przy porównywalnym występowaniu poważnych działań niepożądanych z protokołem MPT (III i IV stopnia wg CTC AE) [16].

Zarówno protokół MPT, jak i VMP są zatwierdzone przez Europejską Agencję ds. Leków (EMA, *European Medicines Agency*) do stosowania w terapii I linii chorych niekwalifikowanych do auto-HSCT. W Polsce leczenie według protokołu VMP jest prowadzone zgodnie z programem lekowym Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), do którego

są kwalifikowani chorzy spełniający przynajmniej jedno z poniższych kryteriów:

- niewydolność nerek, definiowana jako klirens kreatyniny poniżej 60 ml/min;
- stwierdzenie przynajmniej jednego z następujących zaburzeń cytogenetycznych: translokacja t(4; 14) lub t(14;16), lub delecja 17p;
- wiek 75. rok życia i powyżej.

Innym protokołem leczenia dopuszczonym przez EMA do stosowania w terapii I linii tej grupy chorych jest skojarzenie bendamustyny z prednizonem (BP). Leczenie to jest możliwe do stosowania u chorych z neuropatią obwodową będącą następstwem PCM, a przez to uniemożliwiającą leczenie talidomidem (Tal) w ramach protokołu MPT i bortezomibem (Bort) w ramach protokołu VMP. Leczenie według protokołu MPR (melfalan, prednizon, lenalidomid) jest analizowane w trwającym randomizowanym badaniu klinicznym III fazy. W związku z tym ten sposób leczenia nie jest jeszcze zatwierdzony do stosowania w terapii I linii starszych chorych na PCM [17].

Terapia według protokołu CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon) jest skuteczniejsza od MP (większy ORR), ale nie wydłuża OS [18]. W terapii tej grupy chorych można rozważyć także leczenie według protokołu MP, który — jak już wspomniano — do czasu wprowadzenia leków immunomodulujących (IMiD, *immunomodulatory drugs*) był „złotym standardem” w leczeniu tej grupy chorych na PCM.

W odróżnieniu od krajów europejskich w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej preferuje się leczenie oparte na lenalidomidzie (Len). Najczęściej Len jest kojarzony z niskodawkowanym deksametazonem (Ld) [19]. Z powodu dobrej tolerancji i skuteczności protokół Ld jest atrakcyjną opcją leczenia I linii u pacjentów w podeszłym wieku z nowo zdiagnozowanym PCM. W międzynarodowym randomizowanym badaniu klinicznym III fazy (FIRST) w I linii leczenia chorych na nowo zdiagnozowany PCM porównano przewlekłe leczenie według protokołu Ld z Ld w 18 cyklach (LD18) i MPT (12 cykli). Stwierdzono istotnie dłuższe PFS w grupie chorych leczonych przewlekłe Ld w porównaniu z dwoma pozostałymi sposobami leczenia (mediana PFS, odpowiednio: 25,5 v. 20,7 v. 21,2 miesiąca). W grupie chorych leczonych przewlekłe Ld stwierdzono istotne wydłużenie OS w porównaniu z chorymi leczonymi według protokołu MPT (4-letnie OS: 59,4% v. 51,4%; $p = 0,0168$) [20]. Jest to pierwsze badanie kliniczne, w którym uzyskano wydłużenie OS po zastosowaniu protokołu lekowego niezawierającego melfalanu w tej populacji chorych.

Być może, w nieodległej przyszłości sposób leczenia chorych niekwalifikujących się do auto-HSCT ulegnie zmianie. Obecnie leczenie według protokołu Ld nie jest jeszcze zatwierdzone przez EMA do stosowania w I linii leczenia starszych chorych na PCM.

Skuteczność opartego na „nowych” lekach leczenia I linii starszych chorych na PCM zestawiono w tabeli 6 [21–36]. Z kolei w tabelach 7 i 8 przedstawiono zalecenia dotyczące leczenia tej grupy chorych (odpowiednio) według IMWG (*International Myeloma Working Group*) i EMN (*European Myeloma Network*) [37, 38].

Chorzy kwalifikujący się do auto-HSCT

Standardem leczenia chorych poniżej 65.–70. roku życia pozostających w dobrym stanie ogólnym jest wysokodawkowana chemioterapia wspomagana auto-HSCT. Wprowadzenie nowych leków do terapii chorych na PCM spowodowało znaczną poprawę jakości odpowiedzi po leczeniu indukującym remisję w porównaniu z poprzednim standardem leczenia, którym był protokół VAD (winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon). Obecnie protokół VAD jest już w zasadzie historycznym leczeniem tej grupy chorych na PCM. Skojarzenie bortezomibu z deksametazonem (VD) jest skuteczniejsze zarówno w porównaniu z protokołem VAD, jak i wysokodawkowanego deksametazonu (Dex). W związku z tym protokół VD stał się pierwszą metodą leczenia indukującego remisję opartą na inhibitorze proteasomu. Skojarzenie VD z talidomidem (VTD), doksorubicyną (DVD lub PAD), Len (RVD) lub cyklofosfamidem (VCD) zwiększa ORR. W trzech prospektywnych, randomizowanych badaniach klinicznych stwierdzono, że protokół VTD jest skuteczniejszy od protokołów TD (talidomid, deksametazon) i VD. W ostatnio wykonanej metaanalizie stwierdzono, że leczenie indukujące remisję oparte na Bort zwiększa ORR, wydłuża PFS i OS w porównaniu z protokołami niezawierającymi tego leku, takimi jak VAD czy TD [39]. Obecnie nie ma danych określających przewagę jednego protokołu trójlekowego stosowanego w leczeniu indukującym remisję nad innymi. Po zastosowaniu trójlekowego protokołu indukującego remisję, PR uzyskuje co najmniej 90% chorych, w tym 50–70% co najmniej bardzo dobrą częściową remisję (VGPR, *very good partial remission*), a 25–50% — całkowitą remisję/prawie całkowitą remisję (CR/nCR, *near complete remission*). Odsetek VGPR i CR/nCR zazwyczaj ulega dalszemu zwiększeniu po wykonaniu procedury auto-HSCT. Podsumowanie wyników wybranych trój-, czterolekowych protokołów leczenia indu-

Tabela 6. Protokoły chemioterapii oparte na nowych lekach stosowanych w terapii I linii starszych chorych na szpiczaka plazmacytowego**Table 6.** Novel agent-based regimens as primary treatment in elderly patients with plasma cell myeloma

Autor	Protokół leczenia	Odpowiedź na leczenie		Mediana PFS (miesiące)	Mediana OS (miesiące lub %)
		ORR (%)	CR (%)		
Protokoły leczenia oparte na lekach alkilujących					
Protokoły leczenia oparte na melfalanie					
Palumbo [21, 22]	MPT v. MP	76 v. 48	16 v. 2,4	22 v. 15	48 v. 45
Facon [23]	MPT v. MP	76 v. 35	13 v. 2	28 v. 18	52 v. 33
Hulin [24]	MPT v. MP	62 v. 31	7 v. 1	24 v. 19	44 v. 29
Wijermans [25]	MPT v. MP	66 v. 45	NA	13 v. 9	40 v. 31
Beksac [26]	MPT v. MP	58 v. 38	9 v. 9	21 v. 14	28 v. 26
Waage [27]	MPT v. MP	57 v. 40	13 v. 4	15 v. 14	29 v. 32
Palumbo [17]	MPR-R	77	18	31	70% (3 lata)
	MPR	67	13	15	62% (3 lata)
	MP	49	5	12	66% (3 lata)
San Miguel [28]	VMP v. MP	71 v. 35	30 v. 4	–	56 v. 43
Palumbo [29]	VMP	81	24	27	51% (5 lat)
	VMPT	89	38	37	61% (5 lat)
Niezvisky [30]	VMP	69	32	NA	–
Protokoły leczenia oparte na cyklofosfamidzie i bendamustynie					
Morgan [31]	CTDa v. MP	64 v. 33	13 v. 2	13 v. 12	33 v. 31
Ponisch [32]	BP v. MP	75 v. 70	32 v. 13	18 v. 11	32 v. 33
Inne protokoły leczenia					
Ludwig [33]	TD v. MP	68 v. 50	2 v. 2	17 v. 21	42 v. 49
Niezvisky [34]	VD v. VTD	73 v. 80	14 v. 36	–	–
Mateos [35]	VTP	81	28	32	53% (5 lat)
Rajkumar [19]	LD v. Ld	81 v. 70	5 v. 4	19 v. 25	75% v. 87% (2 lata)
Facon [20]	Ld przewlekle	75	15	25,5	59% (4 lata)
	Ld18	73	14	21	56% (4 lata)
	MPT	62	9	21	51% (4 lata)
Jakubowiak [36]	CarRd	100	83	100% (1 rok)	100% (1 rok)

ORR (*overall response rate*) — łączny odsetek odpowiedzi; CR — całkowita remisja; PFS (*progression-free survival*) — przeżycie wolne od progresji; OS (*overall survival*) — całkowite przeżycie; MPT — melfalan, prednizon, talidomid; MP — melfalan, prednizon; NA (*not available*) — dane niedostępne; MPR-R — melfalan, prednizon, lenalidomid, lenalidomid w terapii podtrzymującej; MPR — melfalan, prednizon, lenalidomid; VMP — bortezomib, melfalan, prednizon; VMPT — bortezomib, melfalan, prednizon, talidomid; CTDa — cyklofosfamid, talidomid, deksametazon; BP — bendamustyna, prednizon; TD — talidomid, deksametazon; VD — bortezomib, deksametazon; VTD — bortezomib, talidomid, deksametazon; VTP — bortezomib, talidomid, prednizon; LD — lenalidomid, wysokodawkowany deksametazon; Ld — lenalidomid, niskodawkowany deksametazon (18 cykli); CarRd — karfilzomib, lenalidomid, deksametazon

kującego remisję w randomizowanych badaniach klinicznych I–III fazy zestawiono w tabeli 9 [40–48].

Biorąc pod uwagę wyniki randomizowanych badań klinicznych obecnym standardem leczenia indukującego remisję jest stosowanie trzech, czterech cykli leczenia zgodnie z protokołem trójlekowym, w którego skład wchodzi bortezomib, deksametazon i jeden z takich leków, jak dokсорubicyna, cyklofosfamid czy Len.

W Polsce standardem leczenia indukującego remisję przed auto-HSCT jest również protokół trójlekowy, ale według schematu CTD. Zgodnie z programem lekowym NFZ, Bort można stosować w tej grupie chorych w II i kolejnych liniach leczenia.

W tabeli 10 zestawiono protokoły leczenia indukującego remisję przed auto-HSCT zalecane przez IMWG.

Po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie indukujące remisję chorego powinno się poddać chemioterapii mobilizującej komórki macierzyste w celu ich pozyskania do procedury auto-HSCT. W leczeniu kondycjonującym stosuje się melfalan, najczęściej w dawce 200 mg/m² dożylnie (MEL200) [49]. W przypadku nieuzyskania CR po pierwszym auto-HSCT zaleca się wykonanie drugiego auto-HSCT w okresie do 6 miesięcy od pierwszego, co nosi nazwę tandemowego auto-HSCT [50].

Tabela 7. Zalecenia dotyczące leczenia chorych niekwalifikowanych do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych według *International Myeloma Working Group* (IMWG) (źródło [37])**Table 7.** Recommendations treatment of patients ineligible for autologous hematopoietic cells transplantation by *International Myeloma Working Group* (IMWG) (source [37])

Stan ogólny chorych	Sposób leczenia
Bardzo dobry	U chorych w wieku 65–75 lat niekwalifikujących się do MEL200 można rozważyć MEL100
Dobry	Leczenie pełnymi dawkami leków: <ul style="list-style-type: none"> • MPT, VMP, Ld, VMPT-VT i MPR-R • MPT: korzystny ze względu na doustne podawanie leków i koszt leczenia • VMP i VMPT-VT lub VCD i VRD: zalecane u chorych wymagających szybkiego zmniejszenia masy guza • Bort raz/tydzień s.c.: zmniejsza częstość działań niepożądanych i zwiększa liczbę cykli leczenia • Ld lub MPR-R: korzystne ze względu na doustne podawanie leków i niewywoływanie neuropatii obwodowej
Zły	MPT lub VMP w zmniejszonych dawkach lub 2-lekowe protokoły chemioterapii oparte na Bort lub Len w skojarzeniu z niskodawkowanym Dex (np. Vd lub Ld)

MEL200 — melfalan w dawce 200 mg/m²; MEL100 — melfalan w dawce 100 mg/m²; MPT — melfalan, prednizon, talidomid; VMP — bortezomib, melfalan, prednizon; Ld — lenalidomid, niskodawkowany deksametazon; VMPT-VT — bortezomib, melfalan, prednizon, talidomid, bortezomib, talidomid; VCD — bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon; VRD — bortezomib, lenalidomid, deksametazon; Bort — bortezomib; s.c. (*subcutaneous*) — podskórnie; MPR-R — melfalan, prednizon, lenalidomid, lenalidomid w terapii podtrzymującej; Len — lenalidomid; Dex — deksametazon; Vd — bortezomib deksametazon

Tabela 8. Zalecenia leczenia chorych niekwalifikowanych do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych według *European Myeloma Network* (EMN) (źródło [38])**Table 8.** Recommendations treatment of patients ineligible for autologous hematopoietic cells transplantation by *European Myeloma Network* (EMN) (source [38])

Leczenie	Opis
VMP, MPT	Zalecane protokoły chemioterapii
Bortezomib	Zalecane podawanie raz/tydz. z powodu lepszej tolerancji, niższego ryzyka wystąpienia neuropatii i wydłużenia okresu terapii, szczególnie u chorych w podeszłym wieku, w złym stanie ogólnym i ze schorzeniami współistniejącymi
MPR-R	Wydłuża PFS, ale wymagane są dalsze badania kliniczne w celu oceny wpływu na OS
Ld	Skuteczne leczenie w tej grupy chorych

VMP — bortezomib, melfalan, prednizon; MPT — melfalan, prednizon, talidomid; MPR-R — melfalan, prednizon, lenalidomid; PFS (*progression-free survival*) — przeżycie wolne od progresji; OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite; Ld — lenalidomid, niskodawkowany deksametazon

W odróżnieniu od krajów europejskich, w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej wytyczne dotyczące leczenia indukującego remisję chorych kwalifikowanych do auto-HSCT według *Mayo Clinic* są oparte na obecności określonych zaburzeniach cytogenetycznych [51].

Obecnie trwają badania kliniczne służące porównaniu skuteczności leczenia pojedynczym i tandemowym auto-HSCT po leczeniu indukującym remisję opartym na nowych lekach.

Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) obecnie zaleca się wyłącznie do stosowania w ramach badań klinicznych. Podstawowym ograniczeniem tej metody jest wysoka śmiertelność w okresie okołoprzeszczepowym sięgająca 30% po kondycjonowaniu mieloablacyjnym. W związku z tym jest

zalecane stosowanie kondycjonowania o zredukowanej intensywności (RIC, *reduced-intensity conditioning*).

Kwalifikację do allo-HSCT można rozważyć u młodszych chorych obciążonych czynnikami wysokiego ryzyka mających optymalną dawkę komórek macierzystych. Do czynników wysokiego ryzyka należą:

- niekorzystne zmiany genetyczne: t(4;14), t(14;16), t(14;20), del13q, del17p, złożony kariotyp, hipodiploidia;
- oporność na leczenie indukujące remisję lub auto-HSCT;
- białaczka plazmocytoza;
- nawrót PCM.

Leczenie I linii objawowego PCM na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych przedstawiono na rycinie 1.

Tabela 9. Podsumowanie wyników wybranych 3- i 4-lekowych protokołów indukujących remisję w badaniach klinicznych fazy I, II i III**Table 9.** Summary of selected 3- or 4-drug induction regimens reported in phase I, II and III trials

Autor	Leczenie indukujące remisję	Odpowiedź po indukcji (%)			Odpowiedź po auto-HSCT (%)			PFS (mediana, miesiące, %)	OS
		≥ PR	≥ VGPR	≥ CR/nCR	≥ PR	≥ VGPR	≥ CR/nCR		
Harousseau [40]	Vd	78	38	15%	68	39	36	81% (3 lata)	
Cavo [41]	VTD	92	63	31%	89	71	68% (3 lata)	86% (3 lata)	
Sonneveld [42]	PAD	83	42	15%	76	49	35	61% (5 lat)	
Rosinol [43]	VTD	82	60	35%	NA	46	56,2	74% (4 lata)	
Jakubowiak [44]	VDD	83	57,5	36%	87	77	92,5% (1 rok)	97,5% (1 rok)	
Jakubowiak [45]	RVDD		63	35%	85%	61	81% (18 m-cy)	98,6% (18 m-cy)	
Ludwig [46]	VTD	100	69	51%	100	89%	85	–	
	VDTC	96	69	44%	100	82%	77	80% (3 lata)	
Reeder [47]	CyBorD	88	61	39	100	74	70	–	
Sonneveld [48]	CTD	91	61	18%	94	84%	44	14	

auto-SCT (*autologous stem cells transplantation*) — autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; PR (*partial remission*) — remisja częściowa; VGPR (*very good partial remission*) — bardzo dobra remisja częściowa; CR — całkowita remisja; nCR (*near complete remission*) — prawie całkowita remisja; PFS (*progression-free survival*) — przeżycie wolne od progresji; OS (*overall survival*) — całkowite przeżycie; Vd — bortezomib, deksametazon; VTD — bortezomib, talidomid, deksametazon; PAD — bortezomib, dokсорubicyna, deksametazon; VDD — bortezomib, pegylowana liposomalna dokсорubicyna, deksametazon; RVDD — lenalidomid, bortezomib, pegylowana liposomalna dokсорubicyna, deksametazon; VDTC — bortezomib, deksametazon, talidomid, cyklofosfamid; CyBorD — cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon; CTD — cyklofosfamid, talidomid, deksametazon

Tabela 10. Sposoby leczenia indukującego remisję przed chemioterapią wysokodawkowaną wspomaganą przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych według *International Myeloma Working Group* (IMWG) (źródło [7])**Table 10.** Regimens for induction therapy before high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation by International Myeloma Working Group (IMWG) (source [7])

Podstawowy lek	Preferowana opcja — protokoły 3-lekowe oparte na bortezomibie	Protokoły 2-lekowe	Protokoły 4-lekowe
Bortezomib	PAD, VCD	VD	
Bortezomib + IMiD	VRD, VTD		VRDC, VDTC
Lenalidomid		LD, Ld	
Talidomid	TAD, CTD	TD	

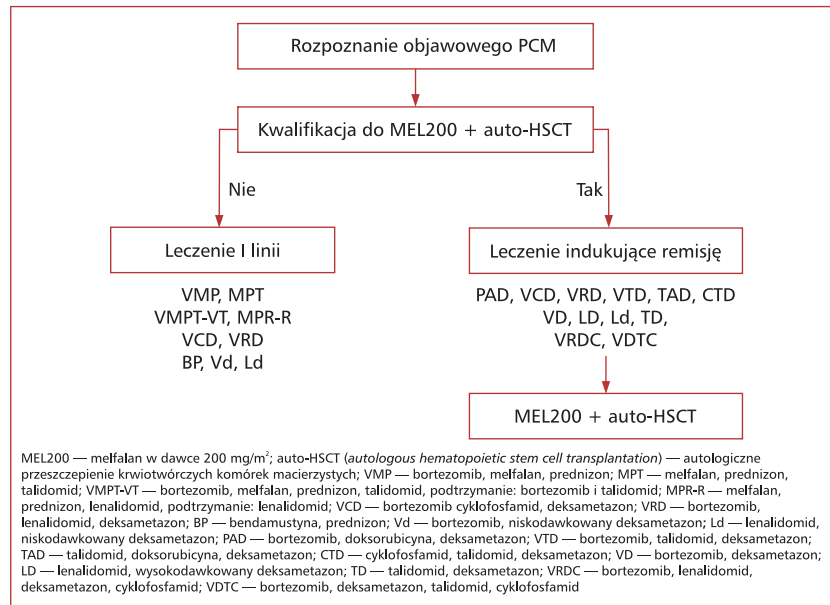
PAD — bortezomib, dokсорubicyna, deksametazon; VCD — bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon; VD — bortezomib, deksametazon; IMiD (*immunomodulatory drug*) — lek immunomodulujący; VRD — bortezomib, lenalidomid, deksametazon; VTD — bortezomib, talidomid, deksametazon; VRDC — bortezomib, lenalidomid, deksametazon, cyklofosfamid; VDTC — bortezomib, deksametazon, talidomid, cyklofosfamid; LD — lenalidomid, wysokodawkowany deksametazon; Ld — lenalidomid, niskodawkowany deksametazon; TAD — talidomid, dokсорubicyna, deksametazon; CTD — cyklofosfamid, talidomid, deksametazon; TD — talidomid, deksametazon

Leczenie konsolidujące i podtrzymujące remisję

Dotychczas nie uzyskano jednoznacznych dowodów na to, że leczenie konsolidujące, czyli stosowane po auto-HSCT, powinno być standardową metodą leczenia chorych na PCM. Natomiast na podstawie randomizowanych badań klinicznych III fazy stwierdzono, że leczenie podtrzymujące remisję Bort, Tal lub Len stosowane po auto-HSCT

poprawia jakość uzyskanej odpowiedzi, wydłuża PFS, ale nie wpływa na OS [52–56].

Leczenie podtrzymujące remisję PCM, podobnie jak leczenie konsolidujące, nie jest jeszcze standardową metodą terapii, ale coraz częściej stosowaną. Tę metodę leczniczą, opartą na jednym z wyżej wymienionych leków, można rozważyć u chorych, u których po tandemowym auto-HSCT uzyskano odpowiedź gorszą niż CR.



Rycina 1. Leczenie I linii objawowego szpiczaka plazmocytozy (PCM) na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych

Figure 1. Front-line treatment of symptomatic plasma cell myeloma (PCM) outside clinical randomized trials

Ocena odpowiedzi na leczenie

Definicje odpowiedzi na leczenie PCM wprowadzone w 2006 roku przez IMWG ostatnio zmodyfikowano [57]. Jest to wynik poprawy jakości odpowiedzi na leczenie uzyskiwanych w ostatnich kilku latach. Do nowo wprowadzonych definicji odpowiedzi na leczenie należą: rygorystyczna całkowita remisja (*sCR, stringent complete remission*), immunofenotypowa CR i molekularna CR. W tabeli 11 przedstawiono definicje odpowiedzi na leczenie według IMWG dla wydzielających postaci PCM [58].

Leczenie nawrotu/progresji

Wybór leczenia nawrotu/progresji PCM zależy od następujących parametrów:

- wieku i stanu sprawności chorego;
- chorób współistniejących;
- dotychczas stosowanego leczenia (jego skuteczności, tolerancji i liczby linii leczenia);
- dostępnych sposobów leczenia;
- czasu nawrotu/progresji od wcześniej stosowanej terapii.

Leczeniem zatwierdzonym przez EMA w terapii nawrotu/progresji PCM jest Len stosowany w skojarzeniu z deksametazonem, a także Bort w monoterapii lub w skojarzeniu z pegylowaną doksorubicyną [59–62]. Mimo to w tym wskazaniu Bort stosuje się najczęściej w ramach schematu VD. Często stosowanym lekiem, szczególnie

w realiach polskich, jest Tal. Kolejny lek możliwy do stosowania w leczeniu nawrotu/progresji PCM (także w Polsce) to bendamustyna.

W tej grupie chorych na PCM nie stwierdzono ewidentnej przewagi leczenia zgodnie z protokołami trójlekowymi nad dwulekowymi. Tylko w jednym randomizowanym badaniu klinicznym II fazy wykazano przewagę leczenia według protokołu VTD nad TD [63]. Inną opcją leczniczą w tej grupie chorych pozostaje auto-HSCT. Jest ono możliwe do wykonania, jeśli uzyskano odpowiedź po wcześniej stosowanym auto-HSCT, a remisja trwała dłużej niż 24 miesiące [64].

Procedurę allo-HSCT w leczeniu nawrotu/progresji PCM wykonuje się wyłącznie w ramach badań klinicznych.

Bardzo obiecującymi lekami w terapii chorych na nawrotową postać PCM, szczególnie po wcześniejszym leczeniu Tal, Len, Bort, jest karfilzomib (inhibitor proteasomu II generacji) i pomalidomid (IMiD III generacji) [65–68]. Oba leki są zarejestrowane przez EMA do stosowania w tym wskazaniu.

Wizyty kontrolne

Po zakończeniu leczenia co 2–3 miesiące powinny się odbywać wizyty kontrolne, w czasie których jest zalecane wykonanie badania morfologii krwi obwodowej, elektroforezy białek surowicy i moczu i/lub FLC w surowicy, a także pomiaru stężeń

Tabela 11. Kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku postaci wydzielających szpiczaka plazmocytoowego (PCM) według *International Myeloma Working Group* (IMWG) (źródło [58])**Table 11.** International Myeloma Working Group (IMWG) uniform response criteria for plasma cell myeloma (PCM) (source [58])

Odpowiedź	Definicja
CR	Negatywna immunofiksacja surowicy i moczu (2-krotne badanie) < 5% plazmocytoów w szpiku kostnym (powtarzanie biopsji szpiku niewymagane) Całkowite zniknięcie guzów szpiczakowych z tkanek miękkich Prawidłowy współczynnik FLC w surowicy, tj. 0,26–1,65
sCR — jak w CR oraz	Prawidłowy współczynnik FLC Nieobecność klonalnych plazmocytoów w szpiku kostnym badana immunofluorescencyjnie lub immunohistochemicznie (klonalność: proporcja komórek κ/λ > 4:1 lub < 1:2, ocena \geq 100 plazmocytoów)
immunofenotypowa CR — jak w sCR oraz	Brak nieprawidłowych fenotypowo plazmocytoów (klon) w szpiku kostnym w min. 1×10^6 analizowanych komórek w wieloparametrycznej cytometrii przepływowej (> 4 kolorów)
molekularna CR — jak w CR oraz	Negatywna reakcja łańcuchowej polimerazy oligonukleotydu specyficznego dla allelu (czułość 10^{-5})
VGPR	Białko M wykrywane w surowicy i/lub moczu (immunofiksacja), ale niewidoczne w elektroforezie lub zmniejszenie stężenia białka M w surowicy > 90% Stężenie białka M w moczu < 100 mg/h
PR	Zmniejszenie stężenia białka M w surowicy > 50% Zmniejszenie stężenia białka M w DZM > 90% lub < 200 mg/24 h Jeżeli przy rozpoznaniu były obecne guzy szpiczakowe w tkankach miękkich, to dodatkowo do ww. kryteriów wymagane jest zmniejszenie ich wymiaru o > 50%
MR tylko dla nawrotowego PCM	Zmniejszenie stężenia białka M w surowicy o 25–49% Zmniejszenie stężenia białka M o 50–89% w DZM Jeżeli przy rozpoznaniu były obecne guzy szpiczakowe w tkankach miękkich, to dodatkowo do ww. kryteriów wymagane jest zmniejszenie ich wymiaru o 25–49% Nie stwierdzono zwiększenia wielkości lub liczby zmian osteolitycznych w układzie kostnym (wystąpienie złamania kompresyjnego nie wyklucza odpowiedzi)
SD	Niespełnienie kryteriów CR, VGPR, PR lub PD
PD — wymagane przynajmniej jedno w porównaniu z najlepszą odpowiedzią	Zwiększenie stężenia białka M w surowicy > 25%, pod warunkiem że wynosi ono \geq 0,5 g/dl Jeżeli stężenie białka M nie zmniejszyło się do < 5 g/dl, to PD jest definiowana jako zwiększenie stężenia białka M o > 1 g/dl Zwiększenie stężenia białka M > 25% w DZM, pod warunkiem że wzrost wynosi > 200 mg/24 h Gdy stężenie białka M surowicy i w moczu niemierzalne: zwiększenie różnicy stężeń między łańcuchem klonalnym a nieklonalnym o > 25% (wartość bezwzględna > 10 mg/dl) w FLC Zwiększenie odsetka plazmocytoów w szpiku kostnym > 25% (zwiększenie > 10% nacieku) Nowe zmiany kostne lub w tkankach miękkich albo potwierdzone powiększenie wymiaru zmian kostnych lub w tkankach miękkich Hiperkalcemia (skorygowany Ca^{2+} w surowicy > 11,5 mg/dl (> 2,65 mmol/l) jednoznacznie związana z PCM

CR — całkowita remisja; FLC (*free light chain*) — wolny łańcuch lekki; sCR (*stringent CR*) — rygorystyczna remisja całkowita; białko M — białko monoklonalne; DZM — dobowy zbiórka moczu; MR (*minimal remission*) — remisja minimalna; VGPR (*very good partial remission*) — bardzo dobra remisja częściowa; SD (*stable disease*) — stabilizacja choroby; PD (*progressive disease*) — progresja choroby; Ca^{2+} — wapń

kreatyniny i wapnia w surowicy. W przypadku pojawienia się dolegliwości bólowych w układzie kostnym należy wykonać badania radiologiczne lub MRI czy CT w celu wykluczenia obecności nowych zmian kostnych [69]. Badania diagnostyczne zalecane do wykonania w czasie wizyt kontrolnych po zakończeniu leczenia zestawiono w tabeli 2.

Indywidualizacja leczenia chorych na PCM

W związku z heterogennością PCM, różnym stanem ogólnym chorych i schorzeniami współ-

istniejącymi coraz częściej zwraca się uwagę na to, że mimo istniejących zaleceń terapię należy indywidualizować. Znalazło to odzwierciedlenie w aktualnych zaleceniach leczenia starszych chorych. Kolejnym przykładem indywidualizacji leczenia są, wspomniane już, zalecenia terapii stosowanej u starszych chorych niekwalifikowanych do auto-HSCT według IMWG i EMN. Zależnie od wieku i stanu ogólnego chorych, obecności chorób współistniejących są zalecane różne sposoby leczenia — od leczenia objawowego, poprzez protokoły dwu-, trójlekowe, aż po auto-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem [38]. Inny przykład

Tabela 12. Modyfikacje dawek leków w terapii starszych chorych na szpiczaka plazmocytoowego (źródło [70])

Table 12. Drugs dose reduction in elderly patients with plasma cell myeloma (source [70])

Lek	Poziom dawki 0	Poziom dawki -1	Poziom dawki -2
Lenalidomid	25 mg/d., 1.–21. d./4 tyg.	15 mg/d., 1.–21. d./4 tyg.	10 mg/d., 1.–21. d./4 tyg.
Talidomid	100 mg/d.	50 mg/d.	50 mg/ckd
Cyklofosfamid	100 mg/d., 1.–21. d./4 tyg.	50 mg/d., 1.–21. d./4 tyg.	50 mg/ckd, 1.–21. d./4 tyg.
Bortezomib	1,3 mg/m ² /d. 1., 4., 8., 11. d./3 tyg.	1,3 mg/m ² /d. 1., 8., 15., 22. d./5 tyg.	1,0 mg/m ² /d. 1., 8., 15., 22. d./5 tyg.
Melfalan	0,25 mg/kg mc. (9 mg/m ²)/d., 1.–4. d./4–6 tyg.	0,18 mg/kg mc. (7,5 mg/m ²)/d., 1.–4. d./4–6 tyg.	0,13 mg/kg mc. (5 mg/m ²)/ckd. 1.–4. d./4–6 tyg.
Prednizon	60 mg/m ² /dzień, 1.–4. d., 50 mg/ckd	30 mg/m ² /d., 1.–4. d., 25 mg/ckd	15 mg/m ² /d., 1.–4. d. 12,5 mg/ckd
Deksametazon	40 mg/d. 1., 8., 15., 22. d./4 tyg.	20 mg/d. 1., 8., 15., 22. d./4 tyg.	10 mg/d. 1., 8., 15., 22. d./4 tyg.

ckd — co któryś dzień; d. — dzień, tyg. — tygodnie; mc. — masa ciała

indywidualizacji leczenia chorych na PCM to dostosowywanie dawek leków do wieku chorego i jego wydolności narządowej (tab. 12) [70]. Przykładem indywidualizacji leczenia chorych na PCM są zalecenia z *Mayo Clinic*, w których terapię uzależniono od zaburzeń cytogenetycznych stwierdzanych w nowotworowych plazmocytach. Prawdopodobnie takie podejście do leczenia chorych na PCM będzie ulegało dalszemu rozwojowi.

Podsumowanie

Prawidłowe rozpoznanie PCM, określenie stopnia zaawansowania klinicznego i zastosowanie odpowiedniego leczenia przy ocenie jego skuteczności i monitorowaniu obecności działań niepożądanych wymaga odpowiedniego przygotowania teoretycznego i doświadczenia klinicznego. W przypadku podejrzenia PCM diagnostyka i podejmowane decyzje terapeutyczne powinny być zgodne z obowiązującymi zaleceniami towarzystw naukowych zajmujących się tą jednostką chorobową, takich jak IMWG, EMN czy mSMART (*Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy*). Mimo określonych ogólnych zaleceń diagnostyczno-terapeutycznych trzeba pamiętać, że zależnie od kraju istnieją różnice zarówno w dostępie do nowych metod diagnostycznych, jak i nowych leków. W związku z tym ostateczne zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne dostosowane do realiów każdego z krajów opracowują lokalne grupy i towarzystwa naukowe. W Polsce jest to Polska Grupa Szpiczakowa, która każdego roku aktualizuje wytyczne postępowania w PCM i innych dyskrazjach plazmocytoów.

Piśmiennictwo

1. Rajkumar S.V. Multiple myeloma: 2014 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am. J. Hematol.* 2014; 89: 999–1009.
2. Krajowy Rejestr Nowotworów, Polska 2010, <http://epid.coi.waw.pl/krn>. Dostęp: 24.07.2014.
3. <http://www.rarecare.eu/rarecancers/rarecancers.asp>. Dostęp: 24.07.2014.
4. Howlader N., Noone A.M., Krapcho M. i wsp. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2008. National Cancer Institute, Bethesda 2010.
5. Landgren O., Graubard B.I., Katzmann J.A. i wsp. Racial disparities in the prevalence of monoclonal gammopathies: a population-based study of 12,482 persons from the national health and nutritional examination survey. *Leukemia* 2014; 28: 1537–1542.
6. Kyle R.A., Rajkumar S.V. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23: 3–9.
7. Ludwig H., San Miguel J.S., Dimopoulos M.A. i wsp. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia* 2014; 28: 981–992.
8. Rajkumar SV, Dimopoulos MA., Palumbo A. i wsp. International Myeloma Working Group update criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014; 15: e538–548.
9. Durie B.G., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma: correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975; 36: 842–854.
10. Greipp P.R., San Miguel J.F., Durie B.G.M. i wsp. International Staging System for multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3412–3420.
11. Mikhael J.R., Dingli D., Roy V. i wsp. 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.
12. Avet-Loiseau H., Durie B.G.M., Cavo M. i wsp. Combining fluorescent in situ hybridization data with ISS staging improves risk assessment in myeloma: an International Myeloma Working Group collaborative project. *Leukemia* 2013; 27: 711–717.

13. Tournier-Rangear L., Lapeyre M., Graff-Caillaud P. i wsp. radiotherapy for solitary extramedullary plasmocytoma in the head and neck region: a dose greater than 45 Gy to the target volume improves the local control. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006; 64: 1013–1017.
14. Fayers P.M., Palumbo A., Hulin C. i wsp. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: A meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood* 2011; 118: 1236–1247.
15. Kapoor P, Rajkumar S.V., Dispenzieri A. i wsp. Melphalan and prednisone versus melphalan, prednisone and thalidomide for elderly and/or transplant ineligible patients with multiple myeloma; a meta-analysis. *Leukemia* 2011; 25: 689–696.
16. San Miguel J.F., Schlag R., Khuageva N.E. i wsp. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 909–917.
17. Palumbo A., Hajek R., Delforge M. i wsp. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 1759–1769.
18. Morgan G.J., Davies F.E., Gregory W.M. i wsp. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. *Blood* 2011; 118: 1231–1238.
19. Rajkumar S.V., Jacobus S., Callander N.S. i wsp. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 29–37.
20. Facon T., Dimopoulos M.A., Dispenzieri A. i wsp. Initial phase 3 results of the first (frontline investigation of lenalidomide 1 dexamethasone versus standard thalidomide) trial (MM-020/ IFM 07 01) in newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) patients (Pts) ineligible for stem cell transplantation (SCT). *Blood* 2013; 122: 2.
21. Palumbo A., Bringhen S., Caravita T. i wsp. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 825–831.
22. Palumbo A., Bringhen S., Liberati A.M. i wsp. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood* 2008; 112: 3107–3114.
23. Facon T., Mary J.Y., Hulin C. i wsp. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomized trial. *Lancet* 2007; 370: 1209–1218.
24. Hulin C., Facon T., Rodon P. i wsp. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3664–3670.
25. Wijermans P., Schaafsma M., Termorshuizen F. i wsp. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 Study. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 3160–3166.
26. Beksac M., Haznedar R., Firatli-Tuglular T. i wsp. Addition of thalidomide to oral melphalan/prednisone in patients with multiple myeloma not eligible for transplantation: results of a randomized trial from the Turkish Myeloma Study Group. *Eur. J. Haematol.* 2011; 86: 16–22.
27. Waage A., Gimsing P., Fayers P. i wsp. Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 2010; 116: 1405–1412.
28. San Miguel J.F., Schlag R., Khuageva N.K. i wsp. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 448–455.
29. Palumbo A., Bringhen S., Rossi D. i wsp. Bortezomib-melphalan prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 5101–5109.
30. Niesvizky R., Flinn I.W., Rifkin R. i wsp. Efficacy and safety of three bortezomib-based combinations in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients: results from all randomized patients in the community-based, phase 3b UPFRONT study [abstract]. *Blood* 2011; 118: abstrakt 478.
31. Morgan G.J., Davies F.E., Gregory W.M. i wsp. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. *Blood* 2011; 118: 1231–1238.
32. Ponisch W., Mitrou P.S., Merkle K. i wsp. Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared with treatment with melphalan and prednisone — a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2006; 132: 205–212.
33. Ludwig H., Hajek R., Tothova E. i wsp. Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 2009; 113: 3435–3442.
34. Niesvizky R., Flinn I.W., Rifkin R. i wsp. Efficacy and safety of three bortezomib-based combinations in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients: results from all randomized patients in the community-based, phase 3b UPFRONT study [abstract]. *Blood* 2011; 118: abstrakt 478.
35. Mateos M.V., Oriol A., Martinez-Lopez J. i wsp. Maintenance therapy with bortezomib plus thalidomide or bortezomib plus prednisone in elderly multiple myeloma patients included in the GEM2005MAS65 trial. *Blood* 2012; 120: 2581–2588.
36. Jakubowiak A.J., Dytfield D., Griffith K.A. i wsp. A phase I/2 study of carfilzomib in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone as a frontline treatment for multiple myeloma. *Blood* 2012; 120: 1801–1809.
37. Palumbo A., Rajkumar S.V., San Miguel J.F. i wsp. International myeloma working group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 587–600.
38. Engelhardt M., Terpos E., Kleber M. i wsp. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2014; 99: 232–242.
39. Nooka A.K., Kaufman J.L., Behara M. i wsp. The improved efficacy of bortezomib-containing induction regimens (BCIR) versus non-bortezomib-containing induction regimens (NBCIR) in transplant-eligible patients with multiple myeloma (MM): meta-analysis of phase III randomized controlled trials (RCTs). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2011; 118: abstrakt 3994.
40. Harousseau J.L., Attal M., Avet-Loiseau H. i wsp. Bortezomib plus as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: Results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 4621–4629.

41. Cavo M., Tacchetti P., Patriarca F. i wsp. 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 randomized phase 3 study. *Lancet* 2010; 376: 2075–2085.
42. Sonneveld P., Schmidt-Wolf I.G., van der Holt B. i wsp. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma; results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 2946–2955.
43. Rosinol L., Oriol A., Teruel A.I. i wsp. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood* 2012; 120: 1589–1596.
44. Jakubowiak A.J., Kendall T., Al-Zoubi Y. i wsp. Phase II trial of combination therapy with bortezomib, pegylated liposomal doxorubicin, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5015–5022.
45. Jakubowiak A.J., Griffith K.A., Reece D.E. i wsp. Lenalidomide, bortezomib, pegylated liposomal doxorubicin, and dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma: a phase 1/2 Multiple Myeloma Research Consortium trial. *Blood* 2011; 118: 535–543.
46. Ludwig H., Viterbo L., Greil R. i wsp. Randomized phase II study of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without cyclophosphamide as induction therapy in previously untreated multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 247–255.
47. Reeder C.B., Reece D.E., Kukreti V. i wsp. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone (CyBorD) induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia* 2009; 23: 1337–1341.
48. Sonneveld P., Asselbergs E., Zweegman S. i wsp. Carfilzomib combined with thalidomide and dexamethasone (CTD) is a highly effective induction and consolidation treatment in newly diagnosed patients with multiple myeloma who are transplant candidates. *Blood* 2012; 120: abstrakt 333.
49. Moreau P., Facon T., Attal M. i wsp. Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial. *Blood* 2002; 99: 731–735.
50. Attal M., Harousseau J.L., Facon T. i wsp. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 2495–2502.
51. Mikhael J.R., Dingli D., Roy V. i wsp. 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.
52. Attal M., Lauwers-Cances V., Marit G. i wsp. Lenalidomide maintenance after stemcell transplantation for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 1782–1791.
53. McCarthy P.L., Owzar K., Hofmeister C.C. i wsp. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 1770–1781.
54. Sonneveld P., Schmidt-Wolf I.G., van der Holt B. i wsp. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 2946–2955.
55. Palumbo A., Bringhen S., Rossi D. i wsp. Overall survival benefit for bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib thalidomide (VMPT-VT) versus bortezomib-melphalan-prednisone (VMP) in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Blood* 2012; 120: abstrakt 200.
56. Mateos M.V., Oriol A., Martinez-Lopez J. i wsp. Maintenance therapy with bortezomib plus thalidomide or bortezomib plus prednisone in elderly multiple myeloma patients included in the GEM2005MAS65 trial. *Blood* 2012; 120: 2581–2588.
57. Durie B.G.M., Harousseau J.-L., Miguel J.S. i wsp. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20: 1467–1473.
58. Rajkumar S.V., Harousseau J.L., Durie B.G. i wsp. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 2011; 117: 4691–4695.
59. Weber D.M., Chen C., Niesvizky R. i wsp. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2133–2142.
60. Dimopoulos M., Spencer A., Attal M. i wsp. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2123–2132.
61. Richardson P.G., Sonneveld P., Schuster M.W. i wsp. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2487–2498.
62. Orłowski R.Z., Nagler A., Sonneveld P. i wsp. 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: 3892–3901.
63. Garderet L., Iacobelli S., Moreau P. i wsp. Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 2475–2482.
64. Lemieux E., Hulin C., Caillot D. i wsp. Autologous stem cell transplantation: an effective salvage therapy in multiple myeloma. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2013; 19: 445–449.
65. Siegel D.S., Martin T., Wang M. i wsp. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2012; 120: 2817–2825.
66. Bringhen S., Petrucci M.T., Larocca A. i wsp. Carfilzomib, cyclophosphamide, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a multicenter, phase 2 study; 2014; 124: 63–69.
67. Jakubowiak A.J. Evolution of carfilzomib dose and schedule in patients with multiple myeloma: a historical overview. *Cancer Treat. Rev.* 2014; 40: 781–790.
68. Richardson P.G., Siegel D.S., Vij R. i wsp. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood* 2014; 123: 1826–1832.
69. Moreau P., San Miguel J.F., Ludwig H. i wsp. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2013; 24: vi133–vi137.
70. Palumbo A., Anderson K. Multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1046–1060.