

Szpiczak plazmocytowy — zasady postępowania w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii

Plasma cell myeloma — management recommendation of the Institute of Hematology and Transfusion Medicine

Jarosław Czyż, Krzysztof Warzocha

Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

Streszczenie

Ostatnie lata przyniosły znaczący postęp w dziedzinie rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego. Nowe metody diagnostyczne, na przykład ocena łańcuchów lekkich w surowicy, a także wprowadzenie na rynek nowych, nieznanych dotychczas leków, takich jak inhibitory proteosomów czy leki immunomodulacyjne, w istotny sposób przyczyniły się do rozszerzenia zakresu opcji diagnostyczno-terapeutycznych w specjalistycznych ośrodkach hematologicznych. Z drugiej jednak strony, drastyczny wzrost kosztów leczenia spowodował konieczność wprowadzenia zarządzeń administracyjnych regulujących dostęp do nowych procedur leczniczych. Jego efektem jest, między innymi, stworzenie przez Narodowy Fundusz Zdrowia programu terapeutycznego regulującego stosowanie bortezomibu. W celu optymalnego wykorzystania dostępnych środków w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii przygotowano zbiór wewnętrznych wytycznych regulujących postępowanie w przypadku rozpoznania oraz w procesie leczenia szpiczaka. Powyższe rekomendacje oparto na rekomendacjach opracowanych przez British Committee for Standards in Haematology oraz Royal College of Radiologists. Uzupełniono je o istotne doniesienia, które pojawiły się już po publikacji wyżej wymienionych wytycznych.

Hematologia 2012; 3, 3: 255–266

Słowa kluczowe: szpiczak plazmocytowy, diagnostyka, leczenie, rekomendacje

Abstract

In the recent years significant progress has been made in the diagnosis and treatment of plasma cell myeloma. Implementation of new generation tests such as serum free light chain assessment as well as novel drug agents, like proteasome inhibitors and immunomodulators has significantly increased the number of diagnostic and therapeutic options available in specialized haematology centres. On the other hand, the cost of treatment procedures has dramatically increased therefore administrative restrictions in the access to novel drugs has become a necessity. As a response the National Health Found produced, among others, therapeutic programme regulating an access to the treatment with bortezomibe. To optimize the utilization of available resources, the Institute of Hematology and Transfusion Medicine has introduced internal recommendations regarding procedures related to diagnosis and

treatment of plasma cell myeloma. These recommendations are based on the guidelines issued by the British Committee for Standards in Haematology and the Royal College of Radiologists. Some modifications have been introduced based on more recent publications.

Hematologia 2012; 3, 3: 255–266

Key words: plasma cell myeloma, diagnosis, treatment, recommendations

Wprowadzenie

W ostatnich latach diagnostyka i leczenie szpiczaka plazmocytowego (PCM, *plasma cell myeloma*) uległy bardzo istotnym zmianom. Ma to związek z pojawieniem się zupełnie nowych grup leków o potwierdzonej skuteczności oraz nowych metod diagnostycznych. W celu ustalenia jednolitej strategii postępowania terapeutycznego w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii (IHT) ustalono usystematyzowane rekomendacje postępowania diagnostyczno-terapeutycznego oparte na wytycznych opracowanych przez *British Committee for Standards in Haematology* i *the Royal College of Radiologists* [1–3]. Niniejsza praca stanowi usystematyzowany przegląd powyższych rekomendacji. Są one również dostępne na stronie internetowej pod adresem <http://www.ihit.waw.pl/rekomendacje-ihit.html>.

Diagnostyka

Rozpoznanie PCM jest definiowane według kryteriów *International Myeloma Working Group* z 2003 roku [4], tj.:

- obecność przynajmniej 10% monoklonalnych plazmocytów w szpiku lub potwierdzony histologicznie guz plazmocytowy;
- obecność białka monoklonalnego w surowicy lub w moczu;

- zależne od szpiczaka uszkodzenie funkcji jednego z narządów (CRAB, *calcium increased, renal insufficiency, anemia, bone lesions*) (tab. 1).

Jeżeli kryterium 3 (uszkodzenia funkcji narządów) nie jest spełnione, rozpoznaje się tłącą się postać choroby. Nie ma wówczas wskazań do rozpoczęcia leczenia (przedwcześnie włączone leczenie może skrócić przeżycie). Ryzyko progresji w tłącej się postaci choroby wynosi około 10% na rok, co uzasadnia postawę wyczekującą [5].

Różnicowanie między tłącą się postacią choroby i gammopatią monoklonalną o nieustalonej etiologii (MGUS, *monoclonal gammopathy of undetermined significance*) ma mniejsze znaczenie praktyczne, choć różnią się one rokowniczo. Przyjmuje się, że dla rozpoznania tłącej się postaci PCM konieczna jest obecność białka monoklonalnego o wartości powyżej lub równej 3 g/dl (IgG i IgA) lub więcej niż 10% plazmocytów w szpiku.

U chorych z podejrzeniem PCM rekomenduje się przeprowadzenie następujących badań:

- biopsji aspiracyjnej szpiku oraz trepanobiopsji;
- oceny radiologicznej kośćca;
- oceny stężeń immunoglobulin i wolnych łańcuchów lekkich oraz białka monoklonalnego w surowicy i w moczu;
- oceny stężeń β_2 -mikroglobuliny i albuminy w surowicy;

Tabela 1. Uszkodzenie narządów związane ze szpiczakiem według *International Myeloma Working Group* z 2003 roku

Table 1. Myeloma-related organ or tissue impairment according to the *International Myeloma Working Group* 2003

Podwyższone stężenie wapnia	Powyżej 11 mg/dl (2,75 mmol/l) lub 1 mg/dl (0,25 mmol/l) powyżej normy w przypadku hipalbuminemii
Niewydolność nerek	Stężenie kreatyniny > 2,0 mg/dl (173 mmol/l)
Niedokrwistość	Stężenie hemoglobiny < 10 g/dl lub 2 g/dl < normalnej wartości u chorych z przewlekłą niedokrwistością niezwiązaną ze szpiczakiem
Zmiany kostne	Obecne zmiany osteolityczne lub zaawansowana osteoporoza ze złamaniami kompresyjnymi (w tej sytuacji pomocne może być badanie metodą rezonansu magnetycznego)
Inne	Objawy nadlepkości, cechy amyloidozy, nawracające ciężkie infekcje bakteryjne (> 2 w ciągu roku)

- genetycznych, w tym hybrydyzacji flouorescencyjnej *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) z oceną t(4;14) oraz del(17p13), a w szczególnych przypadkach t(14;16).

Badanie szpiku kostnego

W przypadkach granicznych podstawą różnicowania między PCM a MGUS może być ocena immunofenotypu. Typowy fenotyp szpiczakowy to sIg^- , $CD20^-$ $CD19^-$, $CD38^+$, $CD45^-$, $CD138^+$, $CD56^{+/-}$ [6]. Aktywna postać PCM tylko w wyjątkowych przypadkach nie ma fenotypu złośliwego. Elementami różniącymi z prawidłowymi plazmocytami jest zwykle obniżona ekspresja $CD19$ oraz $CD45$, a także zwiększona ekspresja $CD56$ i $CD138$ [6–8]. Różnicowanie fenotypu złośliwego, łagodnego oraz pośredniego może zatem mieć znaczenie kliniczne. Należy jednak pamiętać, że do rozpoczęcia leczenia kwalifikują się tylko osoby z aktywną postacią choroby, a odsetek plazmocytów w szpiku nie wpływa na podjęcie decyzji o leczeniu. W tłęcej się postaci PCM ryzyko progresji choroby można ocenić, oznaczając wolne łańcuchy lekkie w surowicy (SFLC, *serum free light chains*). Stosunek kappa/lambda powyżej 8:1 lub poniżej 1:8 wiąże się z szybszą progresją w pełnoobjawową postać PCM [9].

Ocena radiologiczna kośćca

Podstawą oceny radiologicznej pozostają przeglądowe zdjęcia rentgenowskie (RTG), z projekcją *posterior-anterior* (PA) oraz boczną, regionów kręgosłupa szyjnego, piersiowego i lędźwiowego, kości udowych i piszczelowych oraz miednicy i czaszki.

Jeżeli dolegliwości sugerują obecność choroby poza wymienionymi miejscami, to wskazane jest uzupełnienie badań. Podejrzenie zmiany izolowanej, szczególnie w mostku, żebrach i łopatce, może wymagać dodatkowej wizualizacji za pomocą tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) lub rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*). W przypadku kompresji rdzenia kręgowego badaniem z wyboru jest MRI. Ponadto CT lub MRI powinny być stosowane w przypadku rozpoznania pozaszpikowego guza plazmocytoowego, by wykluczyć inne lokalizacje choroby.

Ocena stężeń immunoglobulin i wolnych łańcuchów lekkich oraz białka monoklonalnego

W ocenie miana immunoglobulin i stężenia białka monoklonalnego badaniami z wyboru pozostają elektroforeza oraz immunofiksacja [4]. Drugie z wymienionych badań jest szczególnie rekomendowane w przypadku utrzymującej się hipogammaglobulinemii nawet wtedy, gdy wyniki elektrofore-

zy są prawidłowe. W powyższej sytuacji warto uzupełnić diagnostykę o ocenę IgD oraz IgE [10–14].

Nowym badaniem jest oznaczenie SFLC supercząłką metodą nefelometryczną. Badanie to jest szczególnie cenne w przypadku choroby powikłanej uszkodzeniem nerek [15–22]. Jeżeli zmierzona wartość wynosi poniżej 200 mg/l, to prawdopodobieństwo, że uszkodzenie nerek ma związek z rozpoznaniem PCM, jest małe. Innym ze wskazań do oceny SFLC jest oligoklonalna postać choroby (nieprawidłowy wynik pomiaru łańcuchów lekkich w surowicy obserwuje się w 2/3 przypadków tzw. szpiczaka niewydzielającego). Jak już wspomniano, w tłęcej się postaci choroby ocena SFLC ma istotne znaczenie prognostyczne.

Eksperti z *International Myeloma Working Group* rekomendują ocenę poziomu SFLC we wszystkich nowych przypadkach PCM. Wiąże się to z niebagatelными kosztami, wydaje się więc, że rekomendacje warto zawęzić do określonych sytuacji klinicznych. Wskazaniami bezwzględными pozostają PCM przebiegająca z niewydolnością nerek, szpiczak niewydzielający lub oligoklonalny oraz choroba łańcuchów lekkich. Do wskazań względnych można zaliczyć tłącą się postać choroby, nowe rozpoznanie PCM oraz nawrót choroby po okresie remisji całkowitej (CR, *complete remission*) lub częściowej (PR, *partial remission*).

Do oceny stężenia białka monoklonalnego w moczu nadal rekomenduje się 24-godzinną zbiórkę moczu, z której próbka powinna zostać oceniona metodami immunofiksacji oraz elektroforezy. Celem drugiego z wymienionych badań jest ocena rodzaju białka w moczu; pozwala na wykrycie między innymi zespołu nerczycowego.

Ocena stężeń β_2 -mikroglobuliny i albumin w surowicy

Kliniczne zaawansowanie PCM, a na tej podstawie rokowanie, obecnie ocenia się według Międzynarodowego Systemu Prognostycznego (ISS, *International Staging System*) [23], opartego na surowiczych stężeniach β_2 -mikroglobuliny oraz albuminy (tab. 2). System ten zastąpił poprzednio stosowaną klasyfikację Durie-Salmona, choć w niektórych miejscach obydwa systemy są stosowane równolegle [24].

Badanie genetyczne

Chorych, u których PCM będzie postępować w sposób bardziej agresywny, można zidentyfikować na podstawie badań genetycznych [25]. Do wysokiego ryzyka zalicza się postacie przebiegające z t(4;14) — IgH/FGFR3 *switch region translocation* (15–20% szpiczaków); t(14;16) — IgH/c-MAF i/lub del(17p13).

Tabela 2. Międzynarodowy system prognostyczny dla szpiczaka plazmocytoowego**Table 2.** International staging system for plasma cell myeloma

Stopień	Kryteria	Mediana przeżycia
I	Beta ₂ -mikroglobulina < 3,5 Albumina ≥ 3,5	62 miesiące
II	Inne wartości niż w stopniach I oraz III	45 miesięcy
III	Beta ₂ -mikroglobulina > 5,5	29 miesięcy

Chorzy z powyższymi anomaliami genetycznymi zazwyczaj nie odpowiadają dobrze na leczenie dużymi dawkami melfalanu w połączeniu z autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) czy też na leczenie połączone z allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*). W grupie t(4;14) dobre efekty uzyskuje się, włączając wcześniej leczenie bortezomibem.

Aby uniknąć wykonywania kosztownych i pracochłonnych badań u wszystkich chorych, ocenę kariotypu podzielono na następujące etapy:

- ocenę hiperdiploidii (u ok. 60% chorych) — zastosowanie sond (panelu) specyficznych dla centromerów chromosomów 3, 9 i 13/21 pary (w 1 badaniu); obecność dobrze rokującej hiperdiploidii wyklucza występowanie rearanżacji 14q32 (IGH), zaś stwierdzenie trisomii chromosomów 3, 9 i 21 świadczy o hiperdiploidii i kończy diagnostykę u tych chorych;
- badanie wykonywane, gdy wynik jest negatywny, czyli identyfikację delecji 17p (genu *TP53*) — obserwuje się ją u 11–33% pacjentów z PCM; stwierdzenie del(17p) kończy diagnostykę u tych chorych;

W pozostałej grupie pacjentów przeprowadza się kolejne badanie metodą FISH:

- wykluczenie źle rokującej translokacji t(4;14) (p16.3;q32), genu fuzyjnego *IGH/FGFR3* (ok. 25% chorych);
- ze względu na rzadkość anomalii oraz brak szczegółowych wytycznych terapeutycznych nie planuje się rutynowego wykonywania badania występowania translokacji t(14;16)(q32;q23), genu fuzyjnego *IGH/c-MAF* — badanie to będzie możliwe do wykonania u wybranych pacjentów nieodpowiadających na standardowe leczenie.

Leczenie pierwszej linii

Chemioterapia indukująca remisję

W pierwszym rzucie powinien być stosowany schemat zawierający talidomid. Chorzy do 65. roku życia, bez dodatkowych obciążeń, powinni otrzymać 4–6 cykli CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon) w celu uzyskania CR/PR. Nie należy kontynuować leczenia dłużej niż 6 cykli, o ile nie doszło do przerwania jego ciągłości na okres dłuższy niż 2–3 miesiące [26–28]. Leczenie powinno się zakończyć mobilizacją komórek progenitorowych, a następnie podaniem wysokodawkowanego melfalanu połączonego z auto-HSCT. Chorzy, którzy w wyniku leczenia pierwszego rzutu nie uzyskali nawet PR, powinni być poddani leczeniu alternatywnemu z włączeniem bortezomibu.

Chorzy niebędący kandydatami do leczenia za pomocą auto-HSCT powinni w pierwszym rzucie otrzymywać schemat lekowy zawierający talidomid — CTD lub MPT (melfalan, prednison, talidomid). W tej grupie chorych preferowane jest stosowanie łagodniejszej formy CTD — CTDa (*attenuated*). Nie należy kontynuować leczenia dłużej niż 6–8 cykli [29–31].

Wszyscy chorzy otrzymujący talidomid powinni zostać poddani profilaktyce zakrzepowej.

Chemioterapia w przypadku niewydolności nerek

Do czasu podjęcia ostatecznej decyzji terapeutycznej leczenie cytoredukcyjne należy opierać na deksametazonie (40 mg/d.). Jeżeli leczeniem docelowym jest CTD, to dawka cyklofosfamidu powinna być zredukowana o 25%, gdy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) wynosi mniej niż 30 ml/min oraz o 50%, gdy GFR wynosi mniej niż 10 ml/min. Melfalan powinien być podawany w ilości 50% należnej dawki przy klirensie 40–50 ml/min — nie należy go stosować przy bardziej nasilonej niewydolności nerek. Talidomid nie wymaga zmniejszenia dawki, podobnie adriamycyna [32–34].

Bortezomib, zgodnie z programem terapeutycznym, nie może być stosowany przy klirensie mniejszym niż 30 ml/min. Dawka lenalidomidu powinna być zredukowana w zależności od stopnia niewydolności nerek [35, 36].

Schematy, które można brać pod rozwagę w niewydolności nerek, to: CTD (zmniejszona dawka cyklofosfamidu), VAD (winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon) — bez redukcji dawki [37], PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon) — przy klirensie > 30 ml/min.

Leczenie podtrzymujące

Rutynowe stosowanie leczenia podtrzymującego pozostaje przedmiotem kontrowersji. Można je stosować u pacjentów niebędących kandydatami do leczenia dużymi dawkami melfalanu, należy jednak pamiętać o uciążliwych objawach niepożądanych. Ostatnie doniesienia sugerują skuteczność podtrzymywania lenalidomidem zarówno u chorych po klasycznej chemioterapii, jak i po auto-HSCT [38–40]. Tego rodzaju postępowanie wymaga dodatkowych badań potwierdzających, na obecnym etapie nie jest refundowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ).

Postępowanie u osób obciążonych chorobami towarzyszącymi lub w podeszłym wieku

Od chwili rozpoczęcia stosowania „nowych” leków przeciwszpiczakowych średnie przeżycie pacjentów istotnie się wydłużyło. Poprawa ta nie odnosi się jednak do chorych po 65. roku życia [41]. W badaniu, w którym porównywano stosowanie dużych i małych dawek deksametazonu w połączeniu z lenalidomidem, nie wykazano istotnej różnicy w przeżyciu, mimo że odsetek PR/CR był wyższy u chorych otrzymujących większe dawki [42].

Niestety, w grupie tej obserwowano również większą częstość powikłań, głównie infekcyjnych. Z tego powodu u chorych starszych i obciążonych rekomendowane są redukcje dawek. W wypadku leczenia według schematu CTD u osób po 70. roku życia rekomenduje się podawanie go w wersji aCTD, z podaniem cytotatyków co 28, a nie co 21 dni, i ze zmniejszonymi dawkami steroidów. W pozostałych przypadkach zmniejszenie dawek powinna się opierać na danych przedstawionych w tabelach 3 i 4.

Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

Wszyscy chorzy przed 65. rokiem życia oraz, warunkowo, chorzy w dobrym stanie ogólnym, mający mniej niż 70 lat, bez dodatkowych obciążeń, powinni zostać poddani auto-HSCT [43–47]. Jeśli za pomocą leczenia pierwszego rzutu nie udało się uzyskać przynajmniej PR, to procedurę można wykonać po zakończeniu leczenia drugiego rzutu [48, 49].

Procedurę allo-HSCT można rozważać u młodszych pacjentów, gdy choroba nie ma cech wysokiego ryzyka [50–54]. Decyzja w każdym przypadku powinna być podejmowana indywidualnie. Jeżeli stosuje się przeszczepienie z kondycjonowaniem o zmniejszonej intensywności (RIC, *reduced intensity conditioning*), to leczenie należy poprzedzić auto-HSCT [55–59].

Leczenie nawrotów

Zasady postępowania w nawrotach PCM wyjaśniono na rycinie 1. W chorobie nawrotowej można stosować bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem przy spełnieniu kryteriów programu terapeutycznego określonego przez NFZ. Alternatywnym postępowaniem może być podawanie lenalidomidu w ramach leczenia niestandardowego (sugerowane u chorych z neuropatią), melfalanu z prednizonem lub w monoterapii, deksametazonu w monoterapii lub cotygodniowych cykli cyklofosfamidu.

Chorzy w dobrym stanie ogólnym, którzy nie byli uprzednio leczeni wysokodawkowanym melfalanem, mogą zostać poddani auto-HSCT. Warunkiem jest uzyskanie dobrej odpowiedzi na leczenie drugiego rzutu.

Tabela 3. Sugerowane redukcje dawek u osób w podeszłym wieku chorych na szpiczaka plazmocytozowego

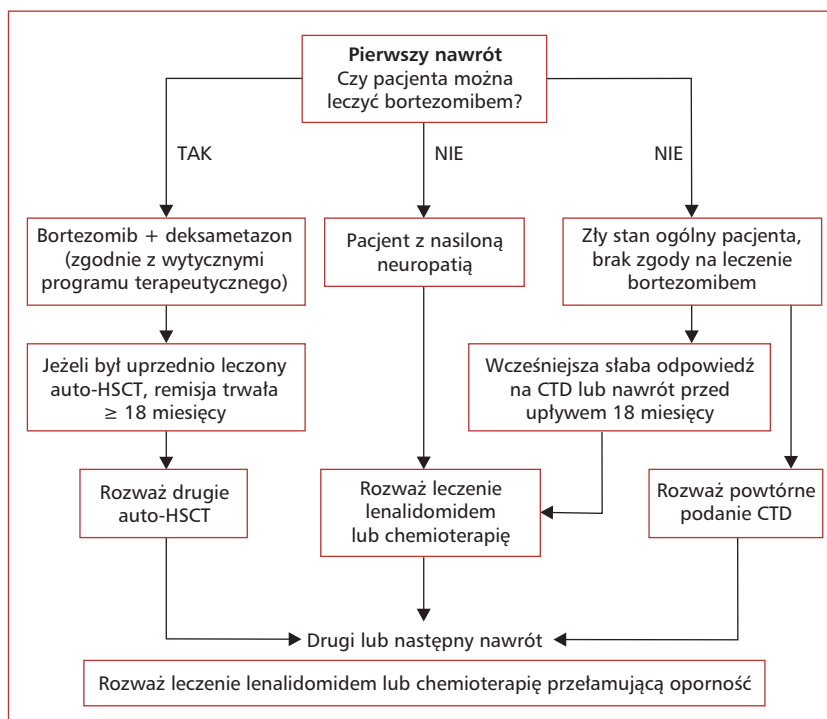
Table 3. Suggested age-adjusted dose reduction in patients with plasma cell myeloma

Czynniki ryzyka		
Wiek >75 lat		
Pacjent wymagający codziennej opieki, niezdolny do wykonywania codziennych czynności		
Choroby towarzyszące:		
<ul style="list-style-type: none"> • niewydolność serca • niewydolność nerek • niewydolność wątroby • niewydolność oddechowa 		
Nieobecne czynniki ryzyka — poziom 0 (bez redukcji dawki)	Przynajmniej jeden powyższy czynnik ryzyka — poziom dawki –1	Przynajmniej jeden czynnik ryzyka + niehematologiczne objawy niepożądane w stopniu 3.–4. — poziom dawki –2

Tabela 4. Redukcja dawki zależnie od wieku i od obecności czynników ryzyka

Table 4. Age and risk factors related dose reduction

Lek	Bez redukcji dawki	Poziom dawki –1	Poziom dawki –2
Deksametazon	40 mg/d., dni: 1., 8., 15., 22./4 tygodnie	20 mg/d., dni: 1., 8., 15., 22./4 tygodnie	10 mg/d., dni: 1., 8., 15., 22./4 tygodnie
Melfalan	0,25 mg/kg mc. lub 9 mg/m ² , dni 1.–4./4–6 tygodni	0,18 mg/kg mc. lub 9 mg/m ² , dni 1.–4./4–6 tygodni	0,13 mg/kg mc. lub 9 mg/m ² , dni 1.–4./4–6 tygodni
Talidomid	100 mg/d.	50 mg/d.	50 mg co 2. dzień
Lenalidomid	25 mg/d., dni 1.–21. co 4 tygodnie	15 mg/d., dni 1.–21. co 4 tygodnie	10 mg/d., dni 1.–21. co 4 tygodnie
Bortezomib	1,3 mg/m ² , 2 razy w tyg., dni: 1., 4., 8., 11. co 3 tygodnie	1,3 mg/m ² , raz w tygodniu, dni: 1., 8., 15., 22. co 5 tygodni	1,0 mg/m ² , raz w tygodniu, dni: 1., 8., 15., 22. co 5 tygodni
Prednizon	60 mg/m ² , dni 1.–4. albo 50 mg co 2. dzień	30 mg/m ² , dni 1.–4. albo 25 mg co 2. dzień	15 mg/m ² , dni 1.–4. albo 12,5 mg co 2. dzień
Cyklofosfamid	100 mg/d., dni 1.–21. co 4 tygodnie albo 300 mg/m ² /d., dni: 1., 8., 15. co 4 tygodnie	50 mg/d., dni 1.–21. co 4 tygodnie albo 150 mg/m ² /d., dni: 1., 8., 15. co 4 tygodnie	50 mg/d. co 2. dzień, dni 1.–21. co 4 tygodnie albo 75 mg/m ² /d., dni: 1., 8., 15. co 4 tygodnie



Rycina 1. Postępowanie w nawrocie szpiczaka plazmocytozowego; auto-HSCT — autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; CTD — cyklofosfamid, talidomid, deksametazon

Figure 1. Management of relapsed plasma cell myeloma; auto-HSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation; CTD — cyclophosphamide, thalidomide, dexamethasone

Szczególne zalecenia w stosowaniu „nowych” leków przeciwszpiczakowych w pierwszych i kolejnych liniach leczenia

Kombinacje terapeutyczne zawierające talidomid są obecnie podstawowymi schematami terapeu-

tycznymi w pierwszym rzucie leczenia. Najczęściej obserwowane powikłania związane z jego stosowaniem to: zakrzepica żylna, neuropatia obwodowa, zaparcia, senność, zmiany skórne o charakterze pokrzywki, zespół Steven-Johnsona, arytmie, niedoczynność tarczycy oraz najważniejsze —

Tabela 5. Postępowanie w neuropatii wywołanej talidomidem i bortezomibem
Table 5. The management of bortezomib and thalidomide-induced peripheral neuropathy

Stopień neuropatii	Bortezomib	Talidomid
Stopień 1. (parestezje, osłabienie lub utrata odruchów, bez bólu lub utraty funkcji)	Kontynuacja leczenia	Kontynuacja leczenia
Stopień 1. + ból neuropatyczny lub stopień 2. (częściowa utrata funkcji z możliwością wykonywania codziennych czynności)	Redukcja dawki do 1 mg/m ²	Redukcja dawki do 50% lub wstrzymanie leczenia talidomidem do uzyskania poprawy, następnie 50% poprzedniej dawki
Stopień 2. z dolegliwościami bólowymi lub stopień 3. (niemożność wykonywania codziennych czynności)	Wstrzymanie leczenia do uzyskania poprawy (stopień 1.), następnie dawka 0,7 mg/m ² podawana tylko raz w tygodniu	Wstrzymanie leczenia do uzyskania poprawy, następnie dawka do 50% dawki wyjściowej
Całkowita utrata czucia z niemożnością wykonywania codziennych czynności	Przerwanie leczenia	Przerwanie leczenia

uszkodzenia płodu u kobiet w ciąży. Z tego powodu u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać test ciążowy, a w czasie leczenia chore powinny stosować skuteczne metody postępowania, aby zapobiec zajściu w ciążę. Należy również pamiętać o skutecznym zapobieganiu ojcostwu u leczonych talidomidem mężczyzn. Ponadto wszyscy chorzy leczeni tym lekiem powinni być poddani profilaktyce przeciwzakrzepowej [60]. Postępowanie w neuropatii obwodowej indukowanej lekami opisano poniżej i przedstawiono w tabeli 5. Leki zapobiegające zapaści należy włączyć jeszcze przed pojawieniem się powyższego powikłania, równoległe z rozpoczęciem leczenia talidomidem. Nie należy podawać talidomidu chorym z arytmia w wywiadzie. Stężenie hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid stimulating hormon*) powinno być sprawdzane przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co 6 miesięcy w czasie jego prowadzenia.

Najczęstsze powikłania związane z podawaniem bortezomibu to neuropatia obwodowa i objawy żołądkowo-jelitowe (biegunki, zaparcia, bóle brzucha oraz wzdęcia) [61–63]. Należy pamiętać, że biegunka wywołana bortezomibem nie odpowiada na leczenie loperamidem — ciężka postać wymaga leczenia (płyny) w warunkach szpitalnych. Hipotensji ortostatycznej można zapobiec poprzez podanie 500 ml płynów przed infuzją bortezomibu. Ze względu na bardzo wysokie ryzyko infekcji wirusem *Herpes* rekomendowana jest profilaktyka z zastosowaniem acyklowiru w dawce 400 mg 2 razy dziennie, doustnie. Należy pamiętać o konieczności modyfikowania leczenia przeciwnadciśnieniowego w trakcie terapii bortezomibem. Powikłania hematologiczne oraz biochemiczne muszą być monitorowane

z uwzględnieniem programu terapeutycznego określonego przez NFZ.

Lenalidomid jest rekomendowany przede wszystkim do leczenia nawrotów PCM, zwłaszcza u chorych z nasiloną polineuropatią oraz u osób, które nie są kandydatami do leczenia bortezomibem [64]. Stosowanie lenalidomidu wymaga profilaktyki przeciwzakrzepowej, jak w przypadku talidomidu. Wystąpienie trombocytopenii wymaga redukcji dawki; neutropenia dobrze odpowiada na podawanie granulocytarnych czynników wzrostu.

Postępowanie w stanach nagłych

Zespół nadlepkoci

Zespół nadlepkoci powinien być traktowany jako stan nagły, który wymaga natychmiastowego leczenia. Objawy to ból głowy, niewyraźne widzenie, duszność oraz niewydolność serca. Potwierdzeniem są zmiany na dnie oka, w tym rozszerzenie naczyń żylnych, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego oraz wylewy krwawe. W powyższych sytuacjach lepkość osocza wynosi zazwyczaj ponad 4–5 mPa, co przekłada się na miano IgM 30 g/l, IgA 40 g/l lub IgG 60 g/l. Powikłanie to wymaga rozważenia pilnej plazmaferezy oraz leczenia systemowego [65]. W przypadku niewystępowania powyższych objawów oraz nieobecności zmian na dnie oka można odstąpić od plazmaferezy.

Hiperkalcemia

Wymaga działań zależnych od ciężkości powikłania (tab. 6). W ciężkiej hiperkalcemii rekomenduje się stosowanie kwasu zoledronowego, który można zastąpić pamidronianem. Dawki obu leków

Tabela 6. Postępowanie w hiperkalcemii
Table 6. The management of hypercalcemia

Postać	Wartości wapnia	Leczenie
Łagodna	2,6–2,9 mg/dl	Płyny (doustne lub dożylnie)
Umiarkowana/ciężka	≥ 2,9 mg/dl	Płyny dożylnie oraz ewentualnie diuretyki pętłowe, bisfosfoniany
Oporna		Leki jw., steroidy, kalcytonina

Tabela 7. Redukcja dawki bisfosfonianów w niewydolności nerek
Table 7. Dose of biphosphonanes reductions for renal insufficiency

Klirens kreatyniny	Klodronat sodu	Pamidronian	Zolendronian
30–60 ml/min	Bez modyfikacji	Bez modyfikacji	Bez modyfikacji
10–30 ml/min	Półowa dawki	30 mg w czasie 2–4 h	Przeciwwskazany
< 10 ml/min	Przeciwwskazany	30 mg w czasie 2–4 h	Przeciwwskazany

powinny być zredukowane w przypadku niewydolności nerek (tab. 7) [66].

Kompresja rdzenia

Kompresję rdzenia, jako pierwszy objaw PCM, stwierdza się aż u 5% pacjentów [67]. Może przebiegać z parestezjami, zaburzeniami ruchowymi, a w ciężkich przypadkach również z porażeniem zwieraczy. Diagnostyka wymaga pilnego badania MRI. Postępowanie polega na pilnym włączeniu deksametazonu (8 mg co 8 h przez 4 dni). W dalszym etapie leczenia zależy od przyczyny powikłania. W przypadku kompresji tkanką kostną postępowaniem z wyboru jest leczenie chirurgiczne. Jeżeli kompresja jest spowodowana rozrostem nowotworowym (guz plazmocytowy), to leczeniem z wyboru pozostaje radioterapia (zazwyczaj 30 Gy w 10 frakcjach) [68–70].

Złamania kostne

Złamania kostne zlokalizowane w obrębie kości długich wymagają miejscowej radioterapii dawką 8 Gy w pojedynczej frakcji, a następnie stabilizacji. Miejscowe napromienianie można także stosować przeciwbólowo, we wczesnym okresie leczenia choroby kostnej. Rozległe zmiany osteolityczne, szczególnie zlokalizowane w kręgosłupie, powinny być wskazaniem do konsultacji neurochirurgicznej lub ortopedycznej w celu oceny stabilności kośćca. Chorzy ze zmianami stabilnymi nie wymagają zaopatrzenia ortopedycznego. Przy zmianach niestabilnych powinno być stosowane leczenie uwzględniające charakter i rozległość uszkodzeń, w tym

wertebroplastyka, kyfoplastyka czy stabilizacja ortopedyczna.

Dożylnie bisfosfoniany należy stosować u wszystkich chorych z objawowym PCM — również u tych, u których nie stwierdzono obecności zmian osteolitycznych. Dożylnie podane bisfosfoniany zmniejszają liczbę powikłań kostnych, a w ostatnich doniesieniach sugeruje się również, że wpływają na wydłużenie przeżycia w stosunku do chorych leczonych preparatami doustnymi [71]. Potwierdzono przewagę zolendronianu stosowanego dożylnie nad doustnie podawanym klodronianem, nie ma natomiast dowodów na istnienie różnicy między pamidronianem a zolendronianem. Uważa się, że leczenie bisfosfonianami powinno być kontynuowane do 3 lat od czasu uzyskania remisji. Nie jest jednak błędem kontynuowanie leczenia przez dłuższy okres. Ze względu na ryzyko jałowej martwicy żuchwy chorzy przed włączeniem bisfosfonianów powinni przebyć pełne leczenie stomatologiczne. W niewydolności nerek dawki leków powinny być zredukowane (tab. 7).

Zapobieganie powikłaniom i ich leczenie

Niewydolność nerek

Niewydolność nerek w chwili rozpoznania PCM występuje u około 25% chorych, a w miarę progresji choroby jej częstość zwiększa się aż do 50% [72, 73]. Najczęstszą przyczyną jest odkładanie się łańcuchów lekkich (*cast nephropathy*; nerka szpiczakowa). Do tego powikłania zazwyczaj dochodzi wtedy, gdy stężenie łańcuchów lekkich w surowicy przekracza 200 mg/dl. Tylko u 2% pacjentów

Tabela 8. Czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych w szpiczaku plazmocytowym**Table 8.** Plasma cell myeloma-related thromboembolic events risk factors

Czynniki ryzyka	Zalecane postępowanie
Wcześniejsze epizody zatorowe u pacjenta lub w rodzinie Unieruchomienie Rozpoznanie trombofilii, zespołu mieloproliferacyjnego lub talasemii Zabieg operacyjny przebyty w czasie ostatnich 4–6 tygodni Objawy nadlepkoci Leczenie dokсорubicyną Towarzyszące choroby przewlekłe: niewydolność serca, cukrzyca, przewlekła niewydolność nerek, przewlekłe choroby zapalne Leczenie erytropoetyną, tamoksyfenem, hormonalna terapia zastępcza	Tylko 1 czynnik ryzyka — kwas acetylosalicylowy w dawce 75–100 mg/d. ≥ 2 czynniki ryzyka — heparyna drobnocząsteczkowa w dawce profilaktycznej (enoksyparyna 40 mg, dalteparyna 5000 j.)

z PCM powikłanym niewydolnością nerek nie stwierdza się podwyższonej wartości SFCL w surowicy [74]. Czynniki sprzyjającymi są również odwodnienie, hiperkalcemia, stosowanie leków nefrotoksycznych oraz infekcje [75, 76]. W 50% przypadków wyjściowa niewydolność nerek jest odwracalna. Sugerowane postępowanie kliniczne to: nawodnienie (3 l płynów/d.), korekcja hiperkalcemii, wyrównanie stężenia kwasu moczowego, przerwanie stosowania leków nefrotoksycznych z uwzględnieniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz aminoglikozydów. Do czasu rozpoczęcia właściwego leczenia przeciwszpiczakowego wskazane jest podawanie deksametazonu w dawce 40 mg/dobę. W celu oceny efektów leczenia należy monitorować stężenie łańcuchów lekkich w surowicy. Trzeba również pamiętać o redukcji dawki bisfosfonianów (tab. 7). Podstawą leczenia jest postępowanie cytoredukcyjne oparte na lekach nieeliminowanych drogą nerkową. Nie ma dowodów na skuteczność plazmaferezy ani alkalizacji moczu [77].

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Szpiczak plazmocytowy jest czynnikiem ryzyka wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (VTE, *venous thromboembolism*). Ryzyko to może dodatkowo zwiększyć podawanie talidomidu lub lenalidomidu. U chorych nieobciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka postępowaniem z wyboru jest podawanie kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) w dawce 75–100 mg/dobę. Należy jednak pamiętać, że aktywna choroba jest sama w sobie czynnikiem ryzyka, zatem do czasu uzyskania przynajmniej PR nie należy się ograniczać wyłącznie do podawania ASA. W miarę uzyskiwania

kontroli nad aktywnością choroby zasadniczej można deeskalować leczenie, zastępując profilaktyczne dawki heparyny drobnocząsteczkowej ASA. Taka możliwość nie obejmuje chorych obciążonych czynnikami ryzyka wymienionymi w tabeli 8.

U chorych, którzy wcześniej przeżyli epizod zatorowy, należy stosować profilaktyczne dawki heparyn drobnocząsteczkowych bez względu na aktywność PCM. W przypadku wcześniejszego epizodu zakrzepowego w okresie stosowania profilaktycznych dawek heparyny w dalszym leczeniu należy stosować terapeutyczne dawki heparyn drobnocząsteczkowych. Sytuacje, w których ze względu na ryzyko krwawienia można odstąpić od profilaktyki przeciwzakrzepowej, to: świeże krwawienie lub podejrzenie krwawienia, hemofilia lub inna krwotoczna skaza osoczkowa, małopłytkowość poniżej 30 G/l, przebyty w ostatnim czasie udar mózgu, nadciśnienie tętnicze z ciśnieniem skurczowym powyżej 200 mm Hg lub rozkurczowym powyżej 120 mm Hg, choroba wątroby z przedłużonym czasem protrombinowym, niewydolność nerek z klirensiem poniżej 30 ml/min.

Neuropatia

Neuropatia w przebiegu PCM może mieć charakter wieloczynnikowy. Wiadomo, że sama obecność białka monoklonalnego może spowodować wystąpienie polineuropatii obwodowej u 3–13% pacjentów [78, 79]. Inne możliwe przyczyny to amyloidoza, ucisk przez guz plazmocytowy czy zmiany osteolityczne (szczególnie w obrębie kręgosłupa). Powyższe problemy mają zwykle związek z aktywnym PCM i mogą ulec poprawie w trakcie leczenia przeciwnowotworowego. Należy również pamiętać, że u niektórych chorych może dojść do rozwoju

polineuropatii z przyczyn niemających związku z PCM, w tym zależnych od cukrzycy, niedoboru witaminy B₁₂ czy zespołu cieśni nadgarstka.

Z tego powodu chorzy z cechami polineuropatii przed rozpoczęciem leczenia talidomidem czy bortezomibem powinni być konsultowani neurologicznie. Objawy polineuropatii wywołanej powyższymi lekami to początkowo obwodowe parestezje i zaburzenia czucia, poprzez zaburzenia czucia wibracji i położenia, do ataksji i zaburzenia chodu włącznie. Wynik badania przewodnictwa nerwowego często nie koreluje z obrazem klinicznym, dlatego przy ocenie zaawansowania neuropatii należy się opierać głównie na wyniku badania neurologicznego. Postępowanie w polineuropatii indukowanej lekami przeciwspiczakowymi przedstawiono w tabeli 5. W przypadku polineuropatii wywołanej bortezomibem korzystne jest podawanie leku podskórnym lub raz w tygodniu [80]. Tego rodzaju postępowania nie uwzględniono jednak w programie terapeutycznym NFZ. W polineuropatii przebiegającej z dolegliwościami bólowymi skuteczne może być podawanie opioidów, gaba-pentyny, amitryptyliny lub oksakarbazepiny.

Podsumowanie

Przedstawiony artykuł jest pierwszym opracowaniem dotyczącym zasad postępowania diagnostycznego i leczniczego w chorobach nowotworowych układów krwiotwórczego i chłonnego stosowanych w IHT. Podobnie jak ta, kolejne publikacje z tego zakresu będą w głównej mierze dotyczyły praktycznych problemów klinicznych. W celu zachowania przejrzystości tekstu autorzy zrezygnowali ze szczegółowych opisów wyników badań klinicznych oraz z publikowania schematów terapeutycznych, które są dostępne na stronie internetowej (<http://www.ihit.waw.pl/rekomendacje-ihit.html>). Wyrażamy nadzieję, że przedstawiane w tej formie informacje okażą się przydatne w codziennej pracy z chorymi.

Piśmiennictwo

1. Bird J.M., Owen R.G., D'Sa S. i wsp. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 2011; 154: 32–75.
2. Snowden J.A., Ahmedzai S.H., Ashcroft J. i wsp. Guidelines for supportive care in multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 2011; 154: 76–103.
3. D'Sa S., Abildgaard N., Tighe J., Shaw P., Hall-Craggs M. Guidelines for the use of imaging in the management of myeloma. *Br. J. Haematol.* 2007; 137: 49–63.
4. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and re-

- lated disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br. J. Haematol.* 2003; 121: 749–757.
5. Kyle R.A., Rajkumar S.V. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2007; 21: 1093–1113.
6. Rawstron A.C., Orfao A., Beksac M. i wsp. Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica* 2008; 93: 431–438.
7. Al-Quran S.Z., Yang L., Magill J.M., Braylan R.C., Douglas-Nikitin V.K. Assessment of bone marrow plasma cell infiltrates in multiple myeloma: the added value of CD138 immunohistochemistry. *Hum. Pathol.* 2007; 38: 1779–1787.
8. Ng A.P., Wei A., Bhurani D., Chapple P., Feleppa F., Juneja S. The sensitivity of CD138 immunostaining of bone marrow trephine specimens for quantifying marrow involvement in MGUS and myeloma, including samples with a low percentage of plasma cells. *Haematologica* 2006; 91: 972–975.
9. Dispenzieri A., Kyle R.A., Katzmann J.A. i wsp. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood* 2008; 111: 785–789.
10. Blade J., Kyle R.A. IgD monoclonal gammopathy with long-term follow-up. *Br. J. Haematol.* 1994; 88: 395–396.
11. Blade J., Lust J.A., Kyle R.A. Immunoglobulin D multiple myeloma: presenting features, response to therapy, and survival in a series of 53 cases. *J. Clin. Oncol.* 1994; 12: 2398–2404.
12. Sinclair D. IgD myeloma: clinical, biological and laboratory features. *Clin. Lab.* 2002; 48: 617–622.
13. Sinclair D., Cranfield T. IgD myeloma: a potential missed diagnosis. *Ann. Clin. Biochem.* 2001; 38: 564–565.
14. Morris C., Drake M., Apperley J. i wsp. Efficacy and outcome of autologous transplantation in rare myelomas. *Haematologica* 2010; 95: 2126–2133.
15. Bradwell A.R., Carr-Smith H.D., Mead G.P., Harvey T.C., Drayson M.T. Serum test for assessment of patients with Bence Jones myeloma. *Lancet* 2003; 361: 489–491.
16. Mead G.P., Carr-Smith H.D., Drayson M.T., Bradwell A.R. Detection of Bence Jones myeloma and monitoring of myeloma chemotherapy using immunoassays specific for free immunoglobulin light chains. *Clin. Lab.* 2003; 49: 25–27.
17. Drayson M., Tang L.X., Drew R., Mead G.P., Carr-Smith H., Bradwell A.R. Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. *Blood* 2001; 97: 2900–2902.
18. Basnayake K., Hutchison C., Kamel D. i wsp. Resolution of cast nephropathy following free light chain removal by haemodialysis in a patient with multiple myeloma: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2008; 2: 380.
19. Hutchison C.A., Bradwell A.R., Cook M. i wsp. Treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma with chemotherapy and extended high cut-off hemodialysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4: 745–754.
20. Hutchison C.A., Cook M., Heyne N. i wsp. European trial of free light chain removal by extended haemodialysis in cast nephropathy (EuLITE): a randomised control trial. *Trials* 2008; 9: 55.
21. Hutchison C.A., Harding S., Mead G. i wsp. Serum free-light chain removal by high cutoff hemodialysis: optimizing removal and supportive care. *Artif. Organs* 2008; 32: 910–917.
22. Hutchison C.A., Plant T., Drayson M. i wsp. Serum free light chain measurement aids the diagnosis of myeloma in patients with severe renal failure. *BMC Nephrol.* 2008; 9: 11.

23. Greipp P.R., San Miguel J., Durie B.G. i wsp. International staging system for multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3412–3420.
24. 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.
25. Fonseca R., Bergsagel P.L., Drach J. i wsp. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia* 2009; 23: 2210–2221.
26. Cavo M., Zamagni E., Tosi P. i wsp. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005; 106: 35–39.
27. Lokhorst H.M., van der Holt B., Zweegman S. i wsp. A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood* 2010; 115: 1113–1120.
28. Morgan G.J., Davies F.E., Gregory W.M. i wsp. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma patients destined for autologous stem-cell transplantation: MRC Myeloma IX randomized trial results. *Haematologica* 2012; 97: 442–450.
29. Rajkumar S.V., Blood E., Vesole D., Fonseca R., Greipp P.R. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 431–436.
30. 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.
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. Carlson K. Melphalan 200 mg/m² with blood stem cell support as first-line myeloma therapy: impact of glomerular filtration rate on engraftment, transplantation-related toxicity and survival. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 35: 985–990.
33. Carlson K., Hjorth M., Knudsen L.M. Toxicity in standard melphalan-prednisone therapy among myeloma patients with renal failure — a retrospective analysis and recommendations for dose adjustment. *Br. J. Haematol.* 2005; 128: 631–635.
34. Tosi P., Zamagni E., Cellini C. i wsp. Thalidomide alone or in combination with dexamethasone in patients with advanced, relapsed or refractory multiple myeloma and renal failure. *Eur. J. Haematol.* 2004; 73: 98–103.
35. Chanan-Khan A., Miller K.C., Musial L. i wsp. Bortezomib in combination with pegylated liposomal doxorubicin and thalidomide is an effective steroid independent salvage regimen for patients with relapsed or refractory multiple myeloma: results of a phase II clinical trial. *Leuk. Lymphoma* 2009; 50: 1096–1101.
36. Kastiris E., Anagnostopoulos A., Roussou M. i wsp. Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high dose dexamethasone-containing regimens and the impact of novel agents. *Haematologica* 2007; 92: 546–549.
37. Aitchison R.G., Reilly I.A., Morgan A.G., Russell N.H. Vincristine, adriamycin and high dose steroids in myeloma complicated by renal failure. *Br. J. Cancer* 1990; 61: 765–766.
38. 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.
39. Morgan G.J., Gregory W.M., Davies F.E. i wsp. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood* 2012; 119: 7–15.
40. Attal M., Lauwers-Cances V., Marit G. i wsp. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 1782–1791.
41. Brenner H., Gonds A., Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood* 2008; 111: 2521–2526.
42. 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.
43. Attal M., Harousseau J.L., Stoppa A.M. i wsp. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 91–97.
44. Harousseau J.L., Moreau P. Evolving role of stem cell transplantation in multiple myeloma. *Clin. Lymphoma Myeloma* 2005; 6: 89–95.
45. Child J.A., Morgan G.J., Davies F.E. i wsp. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1875–1883.
46. Ferman J.P., Ravaut P., Chevret S. i wsp. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood* 1998; 92: 3131–3136.
47. Blade J., Esteve J., Rives S. i wsp. High-dose therapy autotransplantation/intensification vs continued standard chemotherapy in multiple myeloma in first remission. Results of a non-randomized study from a single institution. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 26: 845–849.
48. 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.
49. Kumar S.K., Mikhael J.R., Buadi F.K. i wsp. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines. *Mayo Clin. Proc.* 2009; 84: 1095–1110.
50. Hunter H.M., Peggs K., Powles R. i wsp. Analysis of outcome following allogeneic haemopoietic stem cell transplantation for myeloma using myeloablative conditioning — evidence for a superior outcome using melphalan combined with total body irradiation. *Br. J. Haematol.* 2005; 128: 496–502.
51. Kroger N., Einsele H., Wolff D. i wsp. Myeloablative intensified conditioning regimen with in vivo T-cell depletion (ATG) followed by allografting in patients with advanced multiple myeloma. A phase I/II study of the German Study-group Multiple Myeloma (DSMM). *Bone Marrow Transplant.* 2003; 31: 973–979.
52. Kuruvilla J., Shepherd J.D., Sutherland H.J. i wsp. Long-term outcome of myeloablative allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2007; 13: 925–931.

53. Bruno B., Rotta M., Patriarca F. i wsp. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 1110–1120.
54. Kahl C., Storer B.E., Sandmaier B.M. i wsp. Relapse risk in patients with malignant diseases given allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *Blood* 2007; 110: 2744–2748.
55. Gahrton G., Iacobelli S., Bandini G. i wsp. Peripheral blood or bone marrow cells in reduced-intensity or myeloablative conditioning allogeneic HLA identical sibling donor transplantation for multiple myeloma. *Haematologica* 2007; 92: 1513–1518.
56. Kroger N., Sayer H.G., Schwerdtfeger R. i wsp. Unrelated stem cell transplantation in multiple myeloma after a reduced-intensity conditioning with pretransplantation antithymocyte globulin is highly effective with low transplantation-related mortality. *Blood* 2002; 100: 3919–3924.
57. Bruno B., Sorasio R., Patriarca F. i wsp. Unrelated donor hematopoietic cell transplantation after non-myeloablative conditioning for patients with high-risk multiple myeloma. *Eur. J. Haematol.* 2007; 78: 330–337.
58. Georges G.E., Maris M.B., Maloney D.G. i wsp. Nonmyeloablative unrelated donor hematopoietic cell transplantation to treat patients with poor-risk, relapsed, or refractory multiple myeloma. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2007; 13: 423–432.
59. Maloney D.G., Molina A.J., Sahebi F. i wsp. Allografting with nonmyeloablative conditioning following cytoreductive autografts for the treatment of patients with multiple myeloma. *Blood* 2003; 102: 3447–3454.
60. Srkalovic G., Cameron M.G., Rybicki L., Deitcher S.R., Kattke-Marchant K., Hussein M.A. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma are associated with an increased incidence of venothromboembolic disease. *Cancer* 2004; 101: 558–566.
61. Gay F., Palumbo A. Multiple myeloma: management of adverse events. *Med. Oncol.* 2010; 27: 646–653.
62. Mateos M.V. Management of treatment-related adverse events in patients with multiple myeloma. *Cancer Treat. Rev.* 2010; 36 (supl. 2): 24–32.
63. Mateos M.V., Cibeira M.T., Richardson P.G. i wsp. Phase II clinical and pharmacokinetic study of plitidepsin 3-hour infusion every two weeks alone or with dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma. *Clin. Cancer Res.* 2010; 16: 3260–3269.
64. Dimopoulos M.A., Chen C., Spencer A. i wsp. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23: 2147–2152.
65. Mehta J., Singhal S. Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. *Semin. Thromb. Hemost.* 2003; 29: 467–471.
66. Major P.P., Coleman R.E. Zoledronic acid in the treatment of hypercalcemia of malignancy: results of the international clinical development program. *Semin. Oncol.* 2001; 28 (2 supl. 6): 17–24.
67. Kyle R.A., Gertz M.A., Witzig T.E. i wsp. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin. Proc.* 2003; 78: 21–33.
68. Rades D., Fehlauer F., Schulte R. i wsp. Prognostic factors for local control and survival after radiotherapy of metastatic spinal cord compression. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3388–3393.
69. Rades D., Hoskin P.J., Karstens J.H. i wsp. Radiotherapy of metastatic spinal cord compression in very elderly patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007; 67: 256–263.
70. Rades D., Veninga T., Stalpers L.J. i wsp. Outcome after radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression in patients with oligometastases. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 50–56.
71. Morgan G.J., Davies F.E., Gregory W.M. i wsp. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1989–1999.
72. Knudsen L.M., Hansen M.T., Hippe E., Lokkegaard H. [Renal insufficiency in myelomatosis. Causes and treatment]. *Ugeskr. Laeger.* 1993; 155: 3823–3827.
73. Eleutherakis-Papaiaikovou V., Bamias A., Gika D. i wsp. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leuk. Lymphoma* 2007; 48: 337–341.
74. Drayson M., Begum G., Basu S. i wsp. Effects of paraprotein heavy and light chain types and free light chain load on survival in myeloma: an analysis of patients receiving conventional-dose chemotherapy in Medical Research Council UK multiple myeloma trials. *Blood* 2006; 108: 2013–2019.
75. Haubitz M., Peest D. Myeloma — new approaches to combined nephrological-haematological management. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21: 582–590.
76. Penfield J.G. Multiple myeloma in end-stage renal disease. *Semin. Dial.* 2006; 19: 329–334.
77. Clark W.F., Stewart A.K., Rock G.A. i wsp. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 2005; 143: 777–784.
78. Nobile-Orazio E., Barbieri S., Baldini L. i wsp. Peripheral neuropathy in monoclonal gammopathy of undetermined significance: prevalence and immunopathogenetic studies. *Acta Neurol. Scand.* 1992; 85: 383–390.
79. Silverstein A., Doniger D.E. Neurologic complications of myelomatosis. *Arch. Neurol.* 1963; 9: 534–544.
80. Mateos M.V. Role of bortezomib for the treatment of previously untreated multiple myeloma. *Expert Rev. Hematol.* 2008; 1: 17–28.