

## Leczenie przeciwbólowe chorego ze szpiczakiem plazmocytowym – opis przypadku

### *Analgesia in multiple myeloma patient – case report*

Marta Izabela Morawska

Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku SPSK1 w Lublinie

### Streszczenie

Leczenie przeciwbólowe jest integralną częścią terapii przeciwnowotworowej. Ma ono na celu ulżyć cierpieniu pacjentów oraz zapobiec destrukcyjnemu wpływowi bólu na tryb życia chorego i jego rodziny. Ból może się pojawiać na każdym etapie choroby nowotworowej i występuje średnio u 50%, a w zaawansowanym okresie choroby u ponad 75% chorych. Podstawową metodą leczenia bólu u osób z nowotworem jest farmakoterapia przeprowadzona wg schematu „drabiny analgetycznej”. Około 90% chorych z bólami nowotworowymi może być skutecznie leczonych farmakologicznie. Oksykodon należy do grupy analgetyków opioidowych III stopnia drabiny analgetycznej Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization – WHO*), zalecanych przez Europejskie Towarzystwo Opieki Paliatywnej (*European Association for Palliative Care – EAPC*), obok morfiny i niedostępnego w Polsce hydromorfonu, leków pierwszego rzutu w leczeniu bólu o natężeniu umiarkowanym do silnego u chorych na nowotwory. Celem pracy jest prezentacja przypadku chorego ze szpiczakiem plazmocytowym, u którego zastosowano preparat oksykodonu CR z powodu bólu o silnym natężeniu.

### Abstract

Analgesic therapy is an integral part of cancer pain treatment. It is intended to provide relief to patients suffering and to keep them and their families from destructive effects of pain on their lives. Pain can appear at each stage of a malignant disease; on average pain is observed in 50% of all oncologic patients, and in 75% of subjects with an advanced malignant disease. Standard cancer pain treatment is a pharmacotherapy based on the WHO analgesic ladder. Approximately 90% of patients suffering cancer pain can receive effective pharmacological pain management. Oxycodone belongs to the group of strong opioids listed in the third step of WHO analgesic ladder. European Association for Palliative Care (EAPC) recommends oxycodone along with morphine and hydromorphone (unavailable in Poland) as a first-line treatment of moderate to severe cancer pain. We present a case report of patient with multiple myeloma treated successfully with oxycodone.

Adres do korespondencji:

Marta Izabela Morawska, Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku SPSK1 w Lublinie, ul. Staszica 11, 20-081 Lublin, e-mail: mmorawska@vp.pl

Leczenie przeciwbólowe jest integralną częścią terapii przeciwnowotworowej. Jego celem jest ulżenie cierpieniu pacjentów oraz zapobieżenie destrukcyjnemu wpływowi bólu na tryb życia chorego i jego rodziny. Ból może się pojawiać na każdym etapie choroby nowotworowej i występuje średnio u 50%, a w zaawansowanym okresie choroby u ponad 75% chorych [1]. Podstawową metodą leczenia bólu u chorych na nowotwór jest farmakoterapia

przeprowadzona wg schematu „drabiny analgetycznej”.

**Leczenie bólu**, zwłaszcza bólu w chorobie nowotworowej, stwarza niekiedy złożony problem zarówno dla lekarza, jak i pacjenta. Dla lekarza – bo musi wybrać najbardziej skuteczny sposób leczenia, czego wynikiem ma być zlikwidowanie bólu, dla pacjenta – bo często forma skutecznego leczenia może wpływać na ograniczenie dotychczasowej aktyw-

ności życiowej. Farmakoterapia zawsze powinna być dobierana **indywidualnie**. To, co pomaga jednej osobie, innej nie musi pomóc, a wręcz może zaszkodzić. Wybór leku musi być dokonywany na podstawie właściwego rozpoznania, a także stosowanego dotychczas leczenia przeciwbólowego. Należy przy tym uwzględnić ewentualne objawy niepożądane, które pojawiały się w trakcie poprzednich zastosowań danego preparatu lub leków z danej grupy [2], oraz interakcje z innymi lekami przyjmowanymi przez chorego.

Okolo 90% chorych z bólami nowotworowymi może być skutecznie leczonych farmakologicznie. W uproszczeniu leczenie bólów nowotworowych składa się z dwóch podstawowych, równolegle stosowanych elementów:

- zastosowanie leków przeciwbólowych – rodzaj i dawki leków dobierane są w zależności od nasilenia bólu, według drabiny analgetycznej (leki nieopiodowe – opioidy),
- zastosowanie leków i metod uzupełniających (adiuwantowych) – wybór leków lub metody zależy przede wszystkim od ustalonego rozpoznania (leki adiuwantowe, blokady, neurolizy, paliatywne leczenie onkologiczne) [2].

## LEKI STOSOWANE W LECZENIU BÓLÓW NOWOTWOROWYCH

Większość leków przeciwbólowych można zaliczyć do jednej z następujących grup:

- analgetyki nieopiodowe (paracetamol i niesteroidowe leki przeciwzapalne),
- słabe opioidy (opioidy wykazujące efekt pułapowy),
- silne opioidy,
- leki uzupełniające.

Strategia leczenia polega na:

- regularnym podawaniu leków (zgodnie z właściwościami farmakologicznymi w celu zapewnienia stałego poziomu terapeutycznego),
- dodatkowym stosowaniu ratujących dawek leków w przypadkach dodatkowych bólów (np. bóle przebijające),
- stosowaniu leków silniejszych (wyższego stopnia), kiedy słabsze przestają być skuteczne,
- kojarzeniu leków przeciwbólowych z lekami nasilającymi ich efekt, działającymi przyczynowo lub zmniejszającymi efekty uboczne leczenia (leki uzupełniające),
- konieczności zapobiegania i leczenia działań ubocznych leków przeciwbólowych (przede wszystkim nudności i zaparcia) [3].

Opioidy stanowią podstawę terapii umiarkowanego i silnego bólu. W Stanach Zjednoczonych ok. 60% pacjentów, a w Europie ok. 43% chorych stosuje słabe lub silne opioidy do kontroli bólu [8].

Oksykodon należy do grupy analgetyków opiodowych III stopnia drabiny analgetycznej Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO), zalecanych przez Europejskie Towarzystwo Opieki Paliatywnej (*European Association for Palliative Care* – EAPC), obok morfiny i niedostępnego w Polsce hydromorfonu, leków pierwszego rzutu w leczeniu bólu o natężeniu umiarkowanym do silnego u chorych na nowotwory [4]. Choć lek od lat stosuje się w wielu krajach, w Polsce jest dostępny od niedawna, a refundowany jest od 2011 r. Najczęściej oksykodon podawany jest drogą doustną w postaci tabletek o dwufazowym systemie kontrolowanego uwalniania, zapewniających szybki początek działania przeciwbólowego i stabilną analgezję przez ok. 12 godzin [5]. Celem pracy jest prezentacja przypadku chorego ze szpiczakiem plazmocytowym, u którego zastosowano preparat oksykodonu CR z powodu bólu o silnym natężeniu.

Chory, lat 69, został przyjęty do Kliniki Hematologii z Oddziału Nefrologii z podejrzeniem szpiczaka mnogiego. W Klinice Nefrologii pacjent był hospitalizowany z powodu ostrej niewydolności nerek. Od 2 miesięcy chory skarżył się na bóle pleców, miednicy i barków. Dolegliwościom towarzyszyło nasilone osłabienie i wzmożone poty nocne bez innych objawów ogólnych. W Klinice Nefrologii wdrożono dializoterapię, uzyskując poprawę funkcji nerek. W badaniu cytologicznym szpiku kostnego, wykonanym po przyjęciu do Kliniki Hematologii, stwierdzono 65% komórek plazmoblastycznych. Badanie radiologiczne układu kostnego ujawniło liczne zmiany osteolityczne w całym układzie kostnym. Na podstawie powyższych danych rozpoznano szpiczaka mnogiego IgA  $\lambda$  w stopniu zaawansowania IIIB wg Durie-Salmona (tab. 1.), a wg IPI – stadium 3.

W maju 2011 r. chory rozpoczął leczenie cytostaticzne wg schematu CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon) oraz comiesięczne wlewy dożylnie kwasu pamidronowego w dawce 90 mg. Ze względu na zmniejszenie stężenia hemoglobiny do wartości  $< 8$  g/dl chory wymagał kilkakrotnie transfuzji koncentratu krwinek czerwonych. Z uwagi na umiarkowane dolegliwości bólowe pacjent przyjmował leki z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) oraz okresowo tramadol w razie nasilenia dolegliwości, w związku z obawą przed przyjmowaniem silniejszych leków przeciwbólowych. Kilka dni po podaniu piątego kursu CTD chory zgłosił się na Izbę Przyjęć z nasilonymi dolegliwościami bólowymi dolnego odcinka kręgosłupa, uniemożliwiającymi poruszanie się. Wykonane w trybie pilnym badanie tomograficzne odcinków Th, L i S kręgosłupa oprócz nasilonych zmian osteolitycznych kości ujawniło lity naciek kręgow obejmujący przestrzeń Th8–S1, wnikaający do kanału kręgowego ze znacznym uciskiem worka oponowego i jego zawartości na poziomie

**Tabela 1.** Klasyfikacja stopnia zaawansowania choroby wg Durie i Salmona [14]

<p><b>Stadium I (mała masa nowotworu)</b> Wszystkie poniższe parametry:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie Hb &gt;10 g/dl (6,205 mmol/l)</li> <li>• stężenie białka monoklonalnego M: IgG &lt; 50 g/l IgA &lt; 30 g/l</li> <li>• stężenie wapnia w surowicy 5,5 mg/dl (2,75 mmol/l)</li> <li>• dobowe wydalanie wapnia z moczem &lt; 150 mg (4 mmol/l)</li> <li>• dobowe wydalanie monoklonalnych łańcuchów lekkich &lt; 4 g</li> <li>• bez zmian kostnych lub pojedyncze ogniska osteolityczne</li> </ul>
<p><b>Stadium II (pośrednia masa nowotworu)</b> Parametry nieodpowiadające stadium I i III</p>
<p><b>Stadium III (duża masa nowotworu)</b> Obecny przynajmniej jeden z następujących parametrów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie Hb &lt; 8,5 g/dl (5,27 mmol/l)</li> <li>• stężenie białka monoklonalnego M: IgG &gt; 70 g/l IgA &gt; 50 g/l</li> <li>• stężenie wapnia w surowicy &gt; 5,5 mg/dl (2,75 mmol/l)</li> <li>• dobowe wydalanie wapnia z moczem &gt; 150 mg (4 mmol/l)</li> <li>• dobowe wydalanie monoklonalnych łańcuchów lekkich &gt; 12 g</li> <li>• liczne zmiany osteolityczne</li> </ul>

Th8–Th12. W trybie pilnym rozpoczęto radioterapię odcinka Th8–Th12 kręgosłupa (20 Gy w 5 frakcjach). W wyniku zastosowanego leczenia uzyskano nieznaczne zmniejszenie dolegliwości bólowych. W leczeniu przeciwbólowym chory otrzymywał początkowo buprenorfinę transdermalną w dawce 52,5 µg/godz. zleconą w Poradni Onkologicznej. Pomimo stosowania leku nasilenie bólu wynosiło 8–9 w skali numerycznej (NRS: 0 – brak bólu, 10 – ból najsilniejszy), co uniemożliwiało choremu poruszanie się. Ból z odcinka lędźwiowego kręgosłupa promieniował do podbrzusza, lewego pośladka i dolnej lewej kończyny, nasilał się przy najmniejszym ruchu. Zdecydowano o zamianie buprenorfiny na tabletki oksykodonu o kontrolowanym uwalnianiu oraz o zastosowaniu radioterapii paliatywnej na pozostałe odcinki kręgosłupa.

Dawkę oksykodonu ustalono pośrednio, przez przeliczenie dawki buprenorfiny na morfinę, a następnie morfiny na oksykodon. Pacjent otrzymywał plaster buprenorfiny 52,5 µg/godz., co odpowiada dawce dobowej buprenorfiny ok. 1,2 mg na dobę, co z kolei odpowiada ok. 120 mg morfiny na dobę, podawanej drogą doustną. Dawkę dobową 120 mg morfiny podawanej doustnie dzieli się przez 1,5 (lub przez 2), otrzymując 80 (lub 60) mg oksykodonu na dobę. Zatem przy stosowaniu 2 razy dziennie dawka jednorazowa mogła wynosić 30–40 mg [9]. U chorego zalecono dawkę 40 mg oksykodonu, podawanego dwa razy dziennie drogą doustną. Doustny preparat oksykodonu o zmodyfikowanym

**Tabela 2.** Kryteria kwalifikacji do grup ryzyka wg ISS [15]

Stopnie ryzyka	Stężenie albumin w surowicy (g/dl)	Stężenie β <sub>2</sub> -mikroglobuliny w surowicy (mg/l)
I	> 3,5	< 3,5
II	gdy nie są spełnione kryteria stopnia I i III	
III	< 3,5	> 5,5

uwalnianiu charakteryzuje się dwufazowym działaniem. Faza początkowego szybkiego uwalniania leku pozwala na uzyskanie wczesnego efektu przeciwbólowego, natomiast dzięki fazie powolnego uwalniania – działanie przeciwbólne jest przedłużone. Pierwszą dawkę oksykodonu zalecono po 24 godzinach od usunięcia plastra buprenorfiny. Przez pierwsze 3 doby leczenia zalecono doraźnie, w razie wystąpienia bólu, morfinę (*p.o.*) w dawce 20 mg. Zamiana opioidu przebiegła bez istotnych działań niepożądanych, obserwowano jedynie nasilenie zapań występujących także przed rozpoczęciem leczenia, w związku z czym u chorego zastosowano metoklopramid – 3 razy 1 tabletkę, ponadto pacjent przyjmował raz na kilka dni laktulozę w płynie w przypadku nasilenia dolegliwości. Stosowany oksykodon w dawce dobowej 80 mg znacznie zmniejszył dolegliwości bólowe chorego – w czwartej dobie leczenia chory określał ból w skali NRS na 4. Ponadto chory otrzymywał kwas pamidronowy w dawce 90 mg dożylnie (*i.v.*) co 4 tygodnie. Samopoczucie chorego poprawiło się, pacjent zaczął siadać i chodzić, a w kolejnych tygodniach samodzielnie wychodził z domu. W lutym 2012 r. przeprowadzono paliatywną radioterapię na odcinek lędźwiowy kręgosłupa. Po wykonaniu badania MRI ujawniono dodatkowe ogniska naciekania w kręgosłupie piersiowym i częściach przykręgosłupowych żeber, w związku z czym zlecono kolejną radioterapię na odcinek piersiowy kręgosłupa. Pacjenta zakwalifikowano do chemioterapii wg schematu PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon). Z uwagi na obserwowaną w trakcie terapii małopłytkowość chory wymagał okresowych transfuzji koncentratu krwinek płytkowych oraz redukcji dawek chemioterapeutyków. Stan ogólny pacjenta pogarszał się, nasilały się cechy wyniszczenia nowotworowego. Obok dolegliwości bólowych chory skarżył się na brak apetytu, obniżenie nastroju i zaparcie stolca z bolesnym wypróżnieniem co 7–8 dni.

Przed rozpoczęciem 4. cyklu chemioterapii wg schematu PAD chory został przyjęty do kliniki w stanie ciężkim z wysoką gorączką, dusznością oraz ponownie nasilonymi trudnościami w poruszaniu się. W badaniu fizykalnym brzuch wzdęty, bolesny, ze ściszoną perystaltyką, w wywiadzie

brak stolca od 5 dni, osłuchowo nad polami płucnymi ściszone szmer pęcherzykowy u podstawy obu płuc; ponadto na głowie kości ramiennej po stronie prawej oraz w okolicy czołowej lewej bolesne guzy o twardej konsystencji. W kontrolnych badaniach morfologicznych stwierdzono granulocytopenię i małopłytkowość, a w badaniach biochemicznych cechy niewydolności nerek (kreatynina 4,9 mg/dl, mocznik 216 mg/dl) z anurią i wysokie parametry stanu zapalnego – CRP 178 mg/dl. W wyniku wdrożonego leczenia, dializoterapii oraz szerokospektralnej antybiotykoterapii uzyskano poprawę stanu ogólnego, jednak z uwagi na nasilone dolegliwości bólowe chory wymagał modyfikacji leczenia przeciwbólowego. Zlecono fentanyl 75 µg/godz. oraz oksykodon 2 razy 60 mg, Sevredol na bóle przebijające do 4 razy na dobę. Z uwagi na stosunkowo bezpieczny profil bezpieczeństwa tych leków u chorych z niewydolnością nerek zastosowano dawki należne, obserwując chorego pod kątem pojawienia się ewentualnych działań niepożądanych. Po zastosowanym leczeniu uzyskano ustąpienie dolegliwości bólowych. Chorego poddano paliatywnej radioterapii guzów czaszki, kości ramiennej oraz nowych zmian ekspansywnych w okolicy międzyżebrowej prawej. Obserwowano stały wzrost poziomu białka monoklonalnego. Ze względu na brak możliwości uzyskania poprawy stanu pacjenta oraz wyczerpanie dawki leczenia radioterapeutycznego chorego zakwalifikowano do leczenia paliatywnego w hospicjum domowym. Trzy tygodnie po wypisaniu ze szpitala pacjent zmarł.

## DYSKUSJA

Dolegliwości bólowe w przebiegu szpiczaka mnogiego są jednym z najczęściej zgłaszanych przez pacjentów objawów towarzyszących chorobie. Są wynikiem zmian osteolitycznych w kościach oraz wtórnych do nich powikłań w postaci złamań patologicznych, które dotyczą kręgosłupa i kości długich [11]. Znając etiopatologię bólu, można z dużym prawdopodobieństwem przyjąć, że u pacjentów ze szpiczakiem ból będzie miał charakter mieszany, z wyraźną komponentą neuropatyczną (w wyniku ucisku, naciekania nowotworu lub uszkodzenia nerwów). Obierając zatem zindywidualizowaną strategię leczenia bólu, należy mieć na uwadze jego niejednorodny charakter i obrać za cel wszystkie rodzaje bólu, nie zapominając o leczeniu bólu przebijającego. W tym przypadku oksykodon wydawał się lekiem odpowiadającym założonej strategii z potwierdzoną skutecznością w leczeniu z uwagi na liczne dowody medyczne w obszarze bólu neuropatycznego.

Ze szczególną ostrożnością należy stosować leczenie przeciwbólowe u pacjentów z przewlekłą

chorobą nerek. Terapia lekami z grupy NLPZ ma ograniczone zastosowanie ze względu na potencjalną toksyczność nerkową [13]. Wybór odpowiedniego preparatu, zwłaszcza silnego opioidu, zależy od wielu czynników: farmakokinetyki leku, możliwości monitorowania terapii oraz od doświadczenia lekarza. Szczególną grupę pacjentów stanowią chorzy przewlekłe dializowani (filtracja kłębuszkowa < 15 ml/min), u których zastosowanie leków opioidowych w dużej mierze należy dostosować nie tylko do stopnia upośledzenia filtracji kłębuszkowej, lecz także do stopnia usuwania leku z ustroju podczas zabiegu dializy. Większość opioidów stosowanych w leczeniu bólu przewlekłego u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek powinno podawać się w zmniejszonej dawce lub w wydłużonych odstępach pomiędzy kolejnymi dawkami.

Za „bezpieczniejsze” opioidy u chorych z przewlekłą chorobą nerek uznaje się głównie fentanyl oraz buprenorfinę, które przy umiarkowanym zmniejszeniu filtracji kłębuszkowej nie wymagają modyfikacji dawki.

W przypadku morfiny metabolizowanej w wątrobie i wydalanej przez nerki aktywne metabolity mogą się kumulować u chorych z zaburzeniami czynności nerek. Z kolei buprenorfinę, wydalaną głównie przez przewód pokarmowy, można stosować w normalnej dawce u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, a także u chorych hemodializowanych w dawkach do 70 µg/godz., kiedy jej farmakokinetyka wydaje się niezmienna.

U osób leczonych morfiną hemodializa może powodować nasilenie lub powrót bólu podczas zabiegu lub bezpośrednio po jego zakończeniu, co stanowi niewątpliwie utrudnienie terapii [10].

Oksykodon u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka, m.in. z niewydolnością nerek, którzy dotychczas nie byli leczeni opioidami, powinien być stosowany w początkowej dawce o połowę mniejszej od zazwyczaj zalecanej u dorosłych. W takich przypadkach najmniejsza zalecana dawka, tj. 10 mg, może być nieodpowiednia jako dawka początkowa i wówczas można zastosować preparat o zawartości 5 mg oksykodonu co 12 godz. Należy jednak zachować ostrożność u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek [12].

## PODSUMOWANIE

Oksykodon okazał się u tego chorego bezpiecznym i skutecznym opioidem III stopnia drabiny analgetycznej WHO podczas długotrwałej terapii bólu kostnego i neuropatycznego. W omawianym przypadku zastosowanie oksykodonu pozwoliło na uzyskanie dobrej kontroli bólu, również tego o charakterze neuropatycznym, przy braku znaczących

objawów ubocznych. Co więcej, poprawa samopoczucia i jakości życia chorego wpłynęła korzystnie na dalsze postępowanie terapeutyczne. Według najnowszych zaleceń EAPC oksykodon może być również stosowany jako opioid II stopnia drabiny analgetycznej WHO, w zakresie dawek dobowych do 20 mg [4], u chorych z bólem o umiarkowanym nasileniu nieleczonych wcześniej opioidami, u których analgetyki nieopiodowe nie zapewniają zadowalającej analgezji [7].

## PIŚMIENNICTWO

1. Dobrogowski J, Krajnik M, Jassem J, Wordliczek J. Stanowisko dotyczące postępowania przeciwbólowego u chorych na nowotwory. *Onkol Prakt Klin* 2009; 5: 55-68.
2. Hilgier M, Jarosz J. Leczenie bólu u chorych na nowotwór – standardy i wytyczne. *Terapia* 2006; 11: 35-41.
3. Hilgier M, Dobrogowski J. Zasady leczenia przeciwbólowego. *Standardy Medyczne* 2005; 2: 1358-1370.
4. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. for the European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) on behalf of the European Association for Palliative Care (EAPC). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13: e58-e68.
5. Leppert W. Role of oxycodone and oxycodone/naloxone in cancer pain management. *Pharmacol Rep* 2010; 62: 578-591.
6. Modlińska A, Buss T, Błaszczyk F. Oksykodon – słaby czy silny opioid? *Onkol Prakt Klin* 2011; 7: 31-36.
7. Tessaro L, Bandieri E, Costa G, et al. Use of Oxycodone Controlled-Release immediately after NSAIDs: a new approach to obtain good pain control. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010; 14: 113-121.
8. Breivik H, Cherny N, Collett B, et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol* 2009; 20: 1420-1433.
9. Heiskanen T, Kalso E. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain* 1997; 73: 37-45.
10. Graczyk M, Zylicz Z. Co powinniśmy wiedzieć o stosowaniu leków opioidowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek? *Med Paliat Prakt* 2007; 1: 54-60.
11. Palumbo A, Rajkumar VS, San Miguel JF, et al. 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; Published Ahead of Print on January 13, 2014 as 10.1200/JCO.2013.48.7934.
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego OxyContin®.
13. Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, et al. Haematology Task Force of British Committee for Standards in Haematology and UK Myeloma Forum. *Br J Haematol* 2011; 154: 76-103.
14. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 1975; 36: 842-854.
15. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 20: 3412-3420.