

Multiple Myeloma

นิยาม

Multiple myeloma เป็นมะเร็งของ plasma cells เกิดจากการกระตุ้น oncogenes หรือมีความผิดปกติในการควบคุม cytokines และ cytokine receptor genes หรือการขาดหายของ tumor suppressor genes¹ myeloma cell เป็นเซลล์ที่แบ่งตัวซ้ำ มี interleukin-6 (IL-6) เป็นสารกระตุ้นให้เซลล์แบ่งตัว² ทำให้มีการทำลายกระดูก และก่การทำงาน of เซลล์ปกติในไขกระดูก มีการสร้าง monoclonal immunoglobulin (M-protein) ซึ่งตรวจพบในซีรัม และ light-chain ซึ่งถูกขับออกมาในปัสสาวะ เรียก Bence – Jones protein³ Multiple myeloma มักจะทำให้เกิดความผิดปกติได้หลายระบบ เป็นปัญหาแก่แพทย์สาขาต่าง ๆ อาทิเช่น ไต กระดูก ผิวหนัง หัวใจ ระบบประสาท และ เมตาบอลิซึมอื่น ๆ

แนวทางการวินิจฉัย

ผู้ป่วยที่มีอาการปวดกระดูก เลือดจาง การทำงานของไตผิดปกติ ควรคิดถึง multiple myeloma⁴ การวินิจฉัยโรคต้องประกอบด้วยการตรวจพบ plasma cell ในไขกระดูกมากกว่า 10% หรือมี plasmacytoma ร่วมกับข้อหนึ่งข้อใดดังต่อไปนี้

1. พบ M-protein ในซีรัม
2. พบ M-protein ในปัสสาวะ
3. พบ lytic bone lesions

โดยการตรวจพบเหล่านี้ต้องไม่เกิดจากภาวะ metastatic carcinoma, connective tissue disease, chronic infection, lymphoma, sarcoidosis หรือ cirrhosis และผู้ป่วยต้องมีอาการที่มักพบในผู้ป่วย myeloma ดังกล่าวข้างต้น

ภาวะที่ต้องแยกจาก multiple myeloma ได้แก่ benign monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)⁴, smoldering multiple myeloma (SMM)⁵, primary systemic amyloidosis (AL)⁶, lymphoma, metastatic carcinoma และ hyperparathyroidism เป็นต้น

การวินิจฉัยแยกโรคที่สำคัญคือภาวะ MGUS เนื่องจากภาวะนี้ไม่ต้องการการรักษา ปริมาณของ M-protein ในซีรัมและปัสสาวะ จำนวน plasma cells ในไขกระดูก หรือพบ plasma cells ในกระแสเลือดของผู้ป่วย จะช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคได้ (ตารางที่ 1) นอกจากนี้การตรวจ plasma cell labeling index ช่วยแยก MGUS หรือ SMM ได้ดี⁷ ถ้าค่าสูงขึ้นแสดงถึงผู้ป่วยจะเริ่มกลายเป็น multiple myeloma ที่จะมีอาการภายในไม่ช้า circulating plasma cells มักไม่พบใน MGUS หรือ SMM แต่จะพบใน multiple myeloma ได้⁸ ผู้ป่วย MGUS จะกลายเป็น multiple myeloma ได้ร้อยละ 1 ต่อปี ฉะนั้นจึงควรตรวจเลือดผู้ป่วยทุกปี

ตารางที่ 1 การวินิจฉัยแยกโรค multiple myeloma

	MGUS	SMM	MM
1. Symptoms and signs (anemia, hypercalcemia, renal failure)	-	-	+
2. Lytic bone lesion	-	-	+
3. Bone marrow plasma cell (%)	<10	>10	>10
4. Monoclonal protein IgG concentration in the serum (g/dL)	<3	>3	>3
5. Bence Jones protein (g/24h)	<1	>1	>1
6. Polyclonal immunoglobulin	Normal	Decreased	Decreased

คำย่อ : MGUS, benign monoclonal gammopathy of undetermined significance; SMM, smoldering multiple myeloma ; MM, multiple myeloma

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

แยกได้เป็นการตรวจเพื่อวินิจฉัยโรค เพื่อบอกระยะของโรค ตรวจเพื่อดูภาวะแทรกซ้อนของโรค และการพยากรณ์โรค

1. การตรวจเพื่อวินิจฉัยโรค

1.1 CBC และ peripheral blood smear เพื่อดู rouleaux formation และอาจพบลักษณะของ myelophthisis พบ abnormal plasma cells มี background หนา และเกร็ดเลือดไม่จับกลุ่มกันอยู่เดี่ยวๆ ซึ่งจะเห็นได้เฉพาะในสเมียร์เลือดจากปลายนิ้ว และผู้ป่วยมีปริมาณ M-protein สูงๆ

1.2 การตรวจทางรังสี นิยมทำบริเวณ axial bone ที่กะโหลกศีรษะ พบลักษณะเฉพาะเรียกว่า “punched-out” lesion บางรายอาจเป็น diffuse osteopenia มี compression fracture ของกระดูกสันหลัง มีรายงานความผิดปกติของภาพรังสีกระดูกในผู้ป่วย 77 คน⁹ พบความผิดปกติที่กะโหลกศีรษะ 46.7% กราม 15.6% ส่วนใหญ่เป็น lytic lesion พบ diffuse osteopenia น้อยมาก¹⁰ ผู้ป่วยที่มีหรือสงสัยว่าจะมีไขสันหลังถูกกด ควรส่งตรวจด้วย MRI

1.3 การตรวจไขกระดูก พบ abnormal plasma cells จำนวนมากกว่า 10% รูปร่างลักษณะของ plasma cells จะแตกต่างกันได้ พบการเรียงตัวเป็นแบบ sheath-like เซลล์ผิดปกติเหล่านี้ อาจอยู่เป็นหย่อม ๆ (focal) กระจายไม่สม่ำเสมอ อาจต้องดูหลายสไลด์จึงพบ

1.4 Serum protein electrophoresis และ urine electrophoresis พบลักษณะ monoclonal peak

1.5 Serum และ urine immunoelectrophoresis¹¹ พบ abnormal immunoglobulin ในซีรัมและปัสสาวะทำให้สามารถบอกชนิดของ heavy และ light chain ของ M-protein

1.6 Immunofixation^{12,13} เป็นวิธีการตรวจหา monoclonal protein ที่มีความไวและความจำเพาะมากขึ้น สามารถตรวจหาโปรตีนที่ตรวจไม่พบด้วยวิธี immunoelectrophoresis เนื่องจากมี diffusion เจือจางไป และสามารถตรวจหา light chains ของ IgA และ IgM ได้ดี

2. การตรวจเพื่อบอกระยะของโรค (Durie-Salmon system) (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 Durie-Salmon myeloma staging system

Stage	Criteria	Measured Myeloma
		Cell Mass (cells x 10 ¹² /m ²)
I	All of the following: 1. Hemoglobin value > 100 g/L 2. Serum calcium value normal ($\leq$ 12 mg/dL) 3. On radiograph, normal bone structure (scale 0)* or solitary bone plasmacytoma only 4. Low M-component production rates A. IgG value < 50 g/L B. IgA Value < 30 g/L C. Urine light chain M- component on electrophoresis < 4 g/24 h	< 0.6 (Low)
II	Fitting neither stage I nor stage III	0.6-1.2 (Intermediate)
III	One or more of the following: 1. Hemoglobin value < 85 g/L 2. Serum calcium value > 12 mg/dL 3. Advanced lytic bone lesions (scale 3)* 4. High M- component production rates A. IgG value > 70 g/L B. IgA Value < 50 g/L C. Urine light chain M- component on electrophoresis < 12 g/24 h	> 1.2 (High)
Subclassification:		
A = Relatively normal renal function (serum creatinine value < 2.0 mg/d/L)		
B = Abnormal renal function (serum creatinine value $\geq$ 2.0 mg/dL)		

*Scale of bone lesions: normal bones (0); osteoporosis (1); lytic bone lesions (2); extensive skeletal destruction and major fractures (3).

3. การตรวจเพื่อดูภาวะแทรกซ้อนของโรค

ได้แก่ CBC, BUN, Cr, calcium, serum viscosity, amyloid protein, การตรวจเอ็กซเรย์ เป็นต้น

4. การตรวจเพื่อบอกการพยากรณ์โรค

4.1 β_2 -microglobulin ค่าสูงไม่ดี¹⁴ แปรตามค่า labelling index¹⁵ ผู้ป่วยมี survival สั้น¹⁶

4.2 IL-6 และ IL-6 receptor ค่าสูงไม่ดี แสดงถึงมีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนมาก^{17,18}

4.3 C-kit ligand (SCF) มีฤทธิ์กระตุ้น neoplastic clone ของ multiple myeloma มีจำนวน S-phase plasma cells เพิ่มขึ้น¹⁹

4.4 Neural cell adhesive molecule (NCAM) เป็น membrane glycoprotein ใน

immunoglobulin superfamily ผู้ป่วย myeloma ที่โรครุนแรง มักมีระดับ NCAM ในซีรัมสูงมากกว่า 20 U/มล ค่า NCAM มีประโยชน์ใช้บอก tumor progression²⁰

4.5 C-reactive protein (CRP) เป็น acute –phase reactant เพิ่มขึ้นในภาวะที่มีการอักเสบ IL-6 กระตุ้นให้ CRP สูงขึ้น²¹ จึงใช้บอกพยากรณ์โรคได้ ค่า CRP มีความสัมพันธ์กับ activity ของโรค²²

4.6 Thymidine kinase (TK) มีค่าสูงในภาวะที่เซลล์มีการเพิ่มจำนวนขึ้น พบสูงขึ้นใน 1/5 ของ ผู้ป่วย และมีความสัมพันธ์กับค่า Hb, tumor mass และ survival²³

4.7 Labelling index (LI) ผู้ป่วยที่มีค่า ³H-thymidine labelling index ของ myeloma cell ต่ำ จะมีชีวิตยืนยาวนานกว่าผู้มีค่าสูง²⁴ Greipp และคณะ²⁵ พบว่าการตรวจ LI ด้วย two-colour immunofluorescence โดยใช้ antibody ต่อ bromodeoxyuridine (BrdUrd) เป็นวิธีที่สะดวกและรวดเร็ว ค่าเฉลี่ยของ LI ในผู้ป่วยกลุ่ม MGUS หรือ smoldering MM เท่ากับ 0.2% ในผู้ป่วยใหม่ myeloma 0.8% และผู้ป่วย myeloma ที่มี โรคกลับ 1.7%

กล่าวโดยสรุปผู้ป่วยใหม่ multiple myeloma ควรตรวจ CBC, blood chemistries, protein electrophoresis, immunoelectrophoresis หรือ immunofixation ในซีรัมหรือปัสสาวะทุกราย การชักประวัติ และตรวจร่างกายอย่างละเอียดมีความจำเป็นมากสำหรับผู้ป่วยเหล่านี้ ในสถาบันที่ทำได้ ควรตรวจ β_2 -microglobulin, CRP เพื่อบอกการพยากรณ์โรคของผู้ป่วย

แนวทางการรักษา

ผู้ป่วยกลุ่ม SMM หรือ MGUS ไม่ควรให้ยาเคมีบำบัด ควรติดตามผู้ป่วยเป็นระยะๆ ดูอาการ ตรวจร่างกายและตรวจ CBC ติดตามดูว่าผู้ป่วยมีเลือดจางเพิ่มขึ้นหรือไม่ ระดับ M-protein ในเลือดและปัสสาวะ เพิ่มขึ้นหรือไม่ ตรวจระดับ calcium และการทำงานของไต หรือ เอ็กซเรย์กระดูกดู lytic bone lesion หรือ extramedullary plasmacytoma ถ้าพบสิ่งผิดปกติต่างๆ เหล่านี้จึงเริ่มให้การรักษา

ผู้ป่วย multiple myeloma ที่อายุน้อยกว่า 65 ปี ควรทำ autologous peripheral blood stem cell transplantation ถ้ามีคุณสมบัติครบถ้วน ผู้ป่วยที่จะรักษาด้วยวิธีนี้ควรหลีกเลี่ยงการใช้ alkylating agents และใช้ VAD regimen แทน เนื่องจากยาในกลุ่ม VAD ไม่ทำลาย hematopoietic stem cells ผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปี ควรให้ยา melphalan ร่วมกับ prednisolone หรือยาเคมีบำบัดอื่น ๆ แล้วแต่ความเหมาะสม

การฉายรังสี

ผู้ป่วย solitary plasmacytoma ที่กระดูกหรือ soft tissue สามารถรักษาให้หายขาดได้ด้วยการฉายรังสี 4,000-5000 cGy²⁶ ถ้าเป็น soft tissue หายได้ร้อยละ 70 แต่ที่กระดูกหายเพียงร้อยละ 30²⁷

อย่างไรก็ดีผู้ป่วยส่วนใหญ่มักเป็น symptomatic multiple myeloma ซึ่งการฉายรังสีใช้เป็นเพียง palliative treatment ในกรณีที่รักษาอาการปวดกระดูกของผู้ป่วยด้วยยาเคมีบำบัดแล้วยังไม่หายปวด ขยับเขยื้อนเคลื่อนไหวไม่ได้ ควรให้รังสีรักษาเฉพาะที่ขนาด 2,000-3000 cGy โดยทั่วไปด้วยการให้ยาแก้ปวดร่วมกับยาเคมีบำบัดจะสามารถบรรเทาอาการปวดของผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้

มีการศึกษาถึงการฉายรังสีเฉพาะที่ที่กระดูกสันหลัง พบว่ามีประโยชน์ในระยะยาว จากการติดตามผู้ป่วยเฉลี่ย 35 เดือนโดยใช้ MRI พบว่ามีกระดูกสันหลังหักร้อยละ 5 เทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้ฉายรังสีร้อยละ 10 และมี focal lesion เกิดขึ้นใหม่อีก 4 เทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้ฉายรังสีร้อยละ 27²⁸ (level of evidence III)

การให้ยาเคมีบำบัด

ผู้ป่วย multiple myeloma ที่มีอาการ ควรรักษาด้วยการรับประทานยา melphalan 0.15 มก/กก/วัน และ prednisolone 60 มก/วัน นาน 7 วัน ห่างกันทุก 6 สัปดาห์ ทำให้มี objective response (ตารางที่ 3) ในอัตรา 50-60% ควรให้รับประทาน melphalan ก่อนอาหาร เนื่องจากอาหารทำให้การดูดซึมของยาลดลง ถ้าผู้ป่วยมีภาวะไตวายร่วมด้วย ควรลดขนาดของยา melphalan ลง 25% ควรตรวจดูจำนวนเม็ดเลือดขาวและเกร็ดเลือด 3 สัปดาห์ หลังให้ยาแต่ละชุด และปรับขนาดยาตามจำนวนเม็ดเลือดขาวที่ตรวจเจาะในสัปดาห์ที่ 3 ให้มีจำนวน neutrophil $1.0-1.5 \times 10^9$ /ลิตร หรือเกร็ดเลือด 100×10^9 /ลิตร ถ้า neutrophil น้อยกว่า 1.5×10^9 /ลิตร หรือเกร็ดเลือดน้อยกว่า 100×10^9 /ลิตรในสัปดาห์ที่ 6 ควรชะลอการให้ยาชุดต่อไป และตรวจเลือดทุกสัปดาห์จนกว่าจำนวน neutrophil และจำนวนเกร็ดเลือดจะขึ้นมามากกว่าค่าดังกล่าว ในกรณีนี้ควรลดขนาดของ melphalan ในยาชุดต่อไป

ถ้าโรคเป็นมากขึ้น อาการผู้ป่วยเลวลง ควรเปลี่ยนเป็นยาชุดอื่น แต่ถ้าโรคไม่เป็นมากขึ้น อาการปวดลดลง ควรให้ยาชุดนี้ต่อไปถึงแม้ยังไม่ได้ objective response เนื่องจากผู้ป่วยบางรายกว่าจะได้ objective response ใช้เวลานาน 6-12 เดือน^{29,30} (level of evidence V)

ตารางที่ 3 เกณฑ์การตอบสนองต่อการรักษา

1. Complete remission	- Normal clinical and blood chemistries - No M-protein in serum and urine at least 4 weeks - Normal marrow with < 5% plasma cells
2. Near complete remission	- Criteria 1 with abnormal plasma cell in marrow
3. Objective response	- M-protein $\leq$ 50% of baseline level at last 4 weeks
4. Stable disease	- Failure to meet response criteria of 1,2,3
5. Relapse or progression	- M-protein > 50% above lowest remission level
6. Disease plateau	- No symptoms attributable to multiple myeloma - M-protein & β_2 -microglobulin level are stable on two determination at least 4 weeks apart

ควรให้ยาเคมีบำบัดอย่างน้อย 1 ปี หรือจนกระทั่งผู้ป่วยอยู่ในระยะ plateau state การให้ยาเคมีบำบัดนาน ๆ อาจทำให้เกิด myelodysplastic syndrome หรือ acute myeloid leukemia³¹ ควรติดตามผู้ป่วยระยะ plateau อย่างใกล้ชิด ถ้ามี relapse ควรให้ยาเคมีบำบัดชุดเดิมใหม่ ยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษายังมีชุดอื่น ๆ อีก ดังสรุปไว้ในตารางที่ 4 และ 5 (level of evidence III, IV)

ตารางที่ 4 การตอบสนองของยาเคมีบำบัดชุดต่าง ๆ ที่ใช้รักษา multiple myeloma

Chemotherapy	No	CR (%)	NCR (%)	OR (%)	MS (mo.)	5-ys (%)	PFS (mo.)	Ref
MP	221	NA	NA	51	28	19	NA	32
VBMCP	220	NA	NA	72	30	26	NA	32
DC-IE	45	8.9	13.3	76	NA	NA	NA	33
VBMCP-I	54	30	NA	80	42	42	NA	34
VAMP	75	8	NA	NA	NA	NA	NA	35
C-VAMP	129	24	NA	71	52	NA	24	35
VBMCP	81	NA	NA	78	38	38	NA	36

คำย่อ : CR = complete remission, NCR = near complete remission, OR = overall survival,

MS = median duration of survival, 5-ys = 5-year survival, PFS = progression free survival, mo = month, NA = not available

ตารางที่ 5 ยาเคมีบำบัดชุดต่าง ๆ ที่ใช้รักษา multiple myeloma

1. MP (every 6 weeks)				
Melphalan	0.15 mg/kg/d	PO	D1-7	
Prednisolone	60 mg/d	PO	D1-7	
2. VBMCP (every 5 weeks)				
Vincristine	1.2 mg/m ²	IV	D1	
BCNU	20 mg/m ²	IV	D1	
Melphalan	8 mg/m ²	PO	D1-4	
Cyclophosphamide	400 mg/m ²	IV	D1	
Prednisolone	40 mg/m ²	PO	D1-7	
3. DC-IE (every 3 weeks)				
Dexamethasone	40 mg/d	PO	D1-4	
Cyclophosphamide	1000 mg/m ²	IV	D5	
Idarubicin	5 mg/m ² /24 h	IV	D8-10	
Etoposide	100 mg/m ² /24 h	IV	D8-10	
4. VAMP, C-VAMP (every 3 weeks)				
Vincristine	0.4 mg/24h	IV	D1-4	
Doxorubicin	9 mg/m ² /24 h	IV	D1-4	
Methylprednisolone	1.5 g/d	IV	D1-4	
Cyclophosphamide	1000 mg	IV	D5 and 500 mg IV D6	
5. VAD (every 4 weeks)				
Vincristine	0.4 mg/24 h	IV Cont.	D1-4	
Doxorubicin	9 mg/m ² /24 h	IV Cont.	D1-4	
Dexamethasone	40 mg/d	PO	D1-4, D9-12, D17-20	

1. NOP (every 4 weeks)

Mitoxantone	6 mg/m ² /d	IV	D1-4
Vincristine	0.4 mg/24h	IV	D1-4
Prednisolone	250 mg/d	PO	D1-4

2. VBAP (every 4 weeks)

Vincristine	2 mg	IV	D1
BCNU	30 mg	IV	D1
Doxorubicin	30 mg	IV	D1
Prednisolone	60 mg	PO	D1-5

การรักษา relapse และ refractory multiple myeloma

ผู้ป่วย multiple myeloma เกือบทุกรายที่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดในท้ายที่สุดแล้ว จะ relapse ถ้าผู้ป่วยไม่เสียชีวิตจากโรคอื่นเสียก่อน ผู้ป่วยที่ดื้อต่อยา alkylating agent อาจมาใช้ VAD ซึ่งจะให้อัตราการตอบสนองต่อยาสูงขึ้น หรือใช้ VBAP ทุก 3-4 สัปดาห์ ได้ผลในผู้ป่วยร้อยละ 30-40 อาจใช้ methylprednisolone 2 กรัม 3 ครั้งต่อสัปดาห์ทางหลอดเลือดดำอย่างน้อย 4 สัปดาห์ พบว่ามี objective response 25%³⁷ (level of evidence V) ถ้าผู้ป่วยตอบสนองดี ให้ลดขนาดลงเหลือสัปดาห์ละ 1-2 ครั้ง ในผู้ป่วยที่ดื้อต่อ alkylating agents การให้ alpha-interferon มี objective response 10-20% นอกจากนี้มีรายงานการใช้ rhIL-6 ก่อนและระหว่างให้ VAD ในผู้ป่วยที่ relapsed และ refractory multiple myeloma พบว่ามี overall response rate 50% ผู้ป่วยที่ได้ rhIL-6 มักจะมีไข้ หนาวสั่น และการทำงานของตับผิดปกติชั่วคราว³⁸ (level of evidence V)

Erythropoietin

2/3 ของผู้ป่วย multiple myeloma มีภาวะเลือดจางมากขึ้นระหว่างการรักษา ซึ่งสาเหตุอาจเกิดจากโรคเอง จากภาวะไตวาย จากยาเคมีบำบัดที่ให้ หรือจากภาวะทุพโภชนาการของผู้ป่วย จึงมีการนำ erythropoietin มาใช้รักษาผู้ป่วยโดยเฉพาะผู้ที่ไม่มีไตวายและผู้ที่ไม่ต้องการรับเลือดหรือรับเลือดไม่ได้ พบว่าผู้ป่วยที่ค่าฮีโมโกลบิน < 10 กรัม/ดล อยู่ในระยะ stable disease การให้ erythropoietin นาน 4-6 สัปดาห์ สามารถเพิ่มค่าฮีโมโกลบินได้มากกว่า 2 กรัม% ในร้อยละ 70 ของผู้ป่วย⁴⁰ ผู้ป่วยที่มี myelodysplastic syndrome ร่วมด้วย จะตอบสนองต่อ erythropoietin น้อยกว่า ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับ alkylating agent ในปริมาณน้อย และมีระดับ erythropoietin ต่ำ จะตอบสนองต่อการให้ erythropoietin มากกว่า⁴¹ อย่างไรก็ตามมีผู้รายงานว่า การให้ erythropoietin อาจทำให้กลายเป็น plasma cell leukemia ได้ โดยพบว่าที่ผิวของ myeloma cell มี erythropoietin receptor อยู่⁴²

Interferon

ยังเป็นที่ถกเถียงว่าการให้ interferon จะมีประโยชน์คุ้มค่าหรือไม่ มีรายงานพบว่า interferon ทำให้มี CR เพิ่มขึ้น แต่ไม่มีผลต่อ overall survival⁴³ มีการศึกษาพบว่า การให้ interferon แบบ maintenance ทำให้มีระยะเวลาของการตอบสนอง 26 เดือน ซึ่งนานกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ให้ (14 เดือน)⁴⁴ (level of evidence II) และมีรายงานว่า interferon ทำให้ระยะเวลาของ plateau phase นานขึ้น⁴⁵⁻⁴⁷ (level of evidence I) อย่างไรก็ตามก็มีการศึกษาที่แสดงว่าให้แล้วไม่มีประโยชน์เช่นกัน⁴⁸ (level of evidence I) นอกจากนี้มีรายงานพบว่า การให้ interferon

- α ในระยะ maintenance หลังให้ high-dose melphalan และ autologous bone marrow transplantation ทำให้มี relapse free survival และ overall survival นานขึ้น⁴⁹ (level of evidence I) สำหรับ consensus score ของผู้เชี่ยวชาญเกี่ยวกับการให้ interferon เป็น maintenance therapy ในผู้ป่วยไทยเท่ากับ 6.7 ± 3.0

Stem cell transplantation

ผู้ป่วย multiple myeloma ส่วนใหญ่จะตอบสนองดีต่อยาเคมีบำบัดหรือฉายรังสี แต่มีอัตราของ CR น้อยมาก มีการใช้ยาเคมีบำบัดหลาย ๆ ตัวร่วมกันเพื่อทำให้อัตรา CR สูงขึ้น แต่ก็ไม่ได้ทำให้ overall survival เพิ่มขึ้น³³ ดังนั้นจึงจำเป็นที่จะต้องพัฒนาวิธีการรักษาใหม่ ๆ ในการรักษาโรคนี้ การให้ยาเคมีบำบัดขนาดสูงร่วมกับฉายรังสี (total body irradiation) แล้วปลูกถ่ายไขกระดูกหรือให้ stem cell ทดแทน สามารถทำให้มี complete remission มากขึ้นถึง 40% และ partial response ประมาณ 40% เช่นกัน⁵⁰ แต่ก็ยังมีคง relapse ได้หลังจากนั้น 1.5-2 ปี⁵¹ (level of evidence IV) ได้มีรายงานการทำ syngeneic BMT พบว่าผู้ป่วยมีอาการปกติดีเป็นระยะเวลาหลายปีหลังปลูกถ่ายไขกระดูก⁵²

Allogeneic stem cell transplantation

กลุ่ม European Bone Marrow Transplant Group (EBMTG) รายงานการทำ allogeneic BMT ในผู้ป่วย myeloma 162 คน พบว่ามี CR 44%, overall survival 32% ที่ 4 ปี และ 28% ที่ 7 ปี มี overall progression-free survival 34% ที่ 6 ปี⁵³ (level of evidence IV) ปัจจัยที่ทำให้การปลูกถ่ายไขกระดูกได้ผลดีได้แก่ เพศหญิง IgA myeloma ระดับ β_2 -microglobulin ต่ำ อยู่ใน stage I ได้รับยาเคมีบำบัด regimen เดียว และผู้ป่วยมี CR อยู่ก่อนทำ BMT ร้อยละ 40 ของผู้ป่วยเสียชีวิตจากการปลูกถ่ายไขกระดูก ในจำนวนนี้เป็นชายร้อยละ 50⁵⁴ ปัจจัยที่ทำให้การปลูกถ่ายไขกระดูกได้ผลไม่ดี ได้แก่ ปลูกถ่ายไขกระดูกหลังจากได้รับการวินิจฉัยโรคนานกว่า 1 ปี β_2 -microglobulin มากกว่า 2.5 ขณะปลูกถ่ายไขกระดูก ผู้ป่วยเพศหญิงแต่ได้ไขกระดูกผู้บริจาคจากเพศชาย ได้รับยาเคมีบำบัดมากกว่า 8 ชุด เป็น stage III ขณะปลูกถ่ายไขกระดูก⁵⁵

เนื่องจากผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยเสียชีวิตจากการทำ allogeneic BMT ภายใน 100 วันแรก จึงมีการพยายามที่จะลดผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นด้วยการลดจำนวน CD6 ของ graft มีรายงานในผู้ป่วย 52 ราย อายุเฉลี่ย 45 ปี อยู่ในระยะ IA, IIA, IIIA และ IIIB 14%, 27%, 35% และ 20% ตามลำดับ พบว่าระยะเวลาเฉลี่ยที่มี engraftment ของเม็ดเลือดขาวและเกร็ดเลือดเท่ากับ 13 และ 18 วันตามลำดับ อัตรา CR 25%, PR 55%, NR 6% และ transplant-related death 8% มี acute GVHD grade 2-4 18% ผู้ป่วยร้อยละ 40 มี disease-free survival ที่ 3 ปีหลังการรักษา⁵⁶ (level of evidence IV)

Autologous stem cell transplantation

การให้ยาเคมีบำบัดขนาดสูงร่วมกับการฉายรังสีทั้งตัว แล้วตามด้วยการให้ไขกระดูกหรือ peripheral blood stem cell (PBSC) ของตัวเอง จะทำให้มี CR 40% แต่มักมี CR อยู่ยาวนานเฉลี่ยเพียง 24-36 เดือน^{50,57,58}

Barlogie และคณะพบว่า การให้ยาขนาดสูงช่วยเพิ่มอัตราของ CR จาก 5% เป็นประมาณ 40% ค่าเฉลี่ยของ event-free survival เพิ่มขึ้นเป็น 3.5 ปี และ overall survival เพิ่มขึ้นเป็นมากกว่า 5 ปี³⁹ (level of evidence II) มีการศึกษาจากประเทศฝรั่งเศสให้ยาเคมีบำบัด VMCP สลับกับ VBAP แล้วสุมผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกให้ยาเดิมอีก 8 ชุด กลุ่มที่สองให้ melphalan ขนาดสูงร่วมกับ TBI แล้วทำ autologous SCT พบว่าการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยกลุ่มแรกเท่ากับ 57% กลุ่มที่สอง 81% อัตราของ 5-year survival เท่ากับ 12% และ 52% ในกลุ่มแรกและกลุ่มที่ 2 ตามลำดับ ($p < 0.05$)⁵⁸ (level of evidence I) อัตราตายที่

เกิดจากการรักษาพอ ๆ กันทั้งสองกลุ่ม อย่างไรก็ตาม การศึกษาจากประเทศอื่น ๆ พบว่ายังไม่มีผู้ป่วยหายขาดจากโรค

Raje และคณะ ทำ autolografting ในผู้ป่วย 63 ราย หลังให้ C-VAMP และ high dose melphalan (200 mg/m^2) ทำ ABMT 26 รายและ PBSCT 37 ราย พบว่ามี CR 84% และ 72% ตามลำดับ ($p > 0.05$) จำนวนเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้นมากกว่า $0.5 \times 10^9/\text{ลิตร}$ เฉลี่ย 22 และ 19 วัน ตามลำดับ ($p > 0.05$) จำนวนเกร็ดเลือดเพิ่มขึ้นมากกว่า $50 \times 10^9/\text{ลิตร}$ 33 วัน และ 19 วัน ตามลำดับ ($p = 0.00015$) ผู้ป่วยนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลเฉลี่ย 27 และ 20 วัน ตามลำดับ ($p = 0.0001$) Overall survival ที่ 3 ปี 76.9% และ 85.3% ตามลำดับ ($p > 0.05$) progression-free survival ที่ 3 ปี 53.8% และ 57.6% ตามลำดับ โอกาสที่จะมีโรคกลับเป็นใหม่ที่ 3 ปี 42.3% และ 40% ตามลำดับ ($p > 0.05$) จากข้อมูลนี้สรุปได้ว่า stem cell ที่ได้จาก bone marrow และ peripheral blood ให้ผลการรักษาไม่ต่างกัน แต่ผู้ป่วยที่ทำ PBSCT มีอัตราการฟื้นตัวของไขกระดูกเร็วกว่า⁵⁹ (level of evidence I)

มีรายงานการใช้ depleted-tumor cell ABMT หรือ PBSCT ด้วยการใช้ monoclonal antibody ในผู้ป่วย 78 รายที่ยังรักษาได้ผลด้วย conventional chemotherapy^{60,62} อายุเฉลี่ย 51 ปีเป็นระยะ IA, IIA, IIIB และ IIIB 15%, 12%, 56% และ 15% ตามลำดับ พบว่าระยะเวลาที่เม็ดเลือดขาวและเกร็ดเลือดมี engraftment เฉลี่ย 14.5 และ 22.5 วันตามลำดับ มี CR 35%, PR 60% ผู้ป่วย 2 รายไม่ response และเสียชีวิต 1 รายจากการรักษา ค่าเฉลี่ยของ overall survival เท่ากับ 4.2 ปี ผู้ป่วย 40% มีชีวิตอยู่มากกว่า 5 ปีขึ้นไป แต่มีค่าเฉลี่ยของ disease-free survival เพียง 2.1 ปี ผู้ป่วยน้อยกว่า 20% ที่ยังคงมี CR หลังรักษานานกว่า 4 ปี

การรักษาภาวะแทรกซ้อนของกระดูก

ผู้ป่วย multiple myeloma ส่วนใหญ่จะมีความผิดปกติของกระดูกโดยเฉพาะ osteolytic bone lesions⁶³ ความผิดปกติอาจจะเป็นมากขึ้นหลังการให้ยาเคมีบำบัด⁶⁴ เพราะการสร้างกระดูกใหม่ (recalcification) เกิดได้น้อยมาก ทำให้เกิดพยาธิสภาพนำไปสู่การหักง่าย กดไขสันหลัง มี hypercalcemia ปวดกระดูก ทำให้ผู้ป่วยพิการหรือเสียชีวิตได้²⁹ ผู้ป่วยมีการทำลายกระดูกมากกว่าการสร้างซึ่งเกิดจาก IL-1, IL-6 และ tumor necrosis factor ที่สร้างจาก myeloma cell และ microenvironment กระตุ้น osteoclast^{65,66} cytokines กลุ่มนั้นนอกจากเป็น growth factors ของเซลล์มะเร็งแล้ว ยังป้องกันไม่ให้เซลล์มะเร็งตายด้วยขบวนการการยับยั้ง apoptosis ด้วย

มีรายงานการรักษาโรคกระดูกในผู้ป่วย multiple myeloma ด้วย calcium, fluoride และ androgenic steroids แต่ไม่ได้ผล⁶⁷ ในระยะหลัง มีรายงานการใช้ยาในกลุ่ม bisphosphonates รักษาโรคกระดูกของผู้ป่วยพบว่าได้ดี สามารถลดอาการปวดกระดูกของผู้ป่วยลงได้ และทำให้มีการสร้างกระดูกใหม่ดีขึ้น^{68,69} ยาในกลุ่มนี้มี 3 ตัวคือ etidronate, clodronate และ pamidronate ซึ่งความแรงของยาเรียงจากน้อยไปมากคือ pamidronate มีฤทธิ์มากกว่า clodronate 10 เท่า และมากกว่า etidronate 100 เท่า⁷⁰ Berenson และคณะรายงานการใช้ pamidronate เปรียบเทียบกับ placebo ในผู้ป่วย 377 ราย โดยให้ pamidronate 90 มก/4 สัปดาห์ IV พบว่าผู้ป่วยที่ได้ยามีอาการปวดน้อยลง มีคุณภาพชีวิตดีขึ้น และมีชีวิตยืนยาวกว่าผู้ป่วยกลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^{71,72} (level of evidence I)

แพทย์และสถานพยาบาล

ผู้เชี่ยวชาญได้ให้ความเห็นเกี่ยวกับความเหมาะสมของแพทย์และสถานพยาบาลที่จะให้การรักษา

ผู้ป่วยดังนี้:

	Consensus score
1. อายุรแพทย์ควรสามารถให้การรักษาผู้ป่วยด้วย	
Melphalan, prednisolone	7.8 ± 1.6
Vincristine, adriamycin, dexamethasone (VAD)	4.3 ± 2.4
2. โลหิตแพทย์ควรสามารถให้การรักษาผู้ป่วยด้วย	
Melphalan, prednisolone	9.0 ± 0.0
Vincristine, adriamycin, dexamethasone (VAD)	9.0 ± 0.0
3. การรักษาผู้ป่วยด้วย melphalan, prednisolone ที่สถานพยาบาลต่อไปนี้	
โรงพยาบาลทั่วไป	5.7 ± 3.1
โรงพยาบาลจังหวัด	8.0 ± 1.7
โรงพยาบาลศูนย์	9.0 ± 0.0
โรงพยาบาลมหาวิทยาลัย	9.0 ± 0.0
4. การรักษาผู้ป่วยด้วย vincristine, adriamycin, dexamethasone (VAD) ที่สถานพยาบาลต่อไปนี้	
โรงพยาบาลทั่วไป	2.8 ± 2.9
โรงพยาบาลจังหวัด	5.8 ± 2.6
โรงพยาบาลศูนย์	9.0 ± 0.0
โรงพยาบาลมหาวิทยาลัย	9.0 ± 0.0

อ้างอิง

1. Klein B. Cytokine receptors in human multiple myeloma. In : Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA, eds. Myeloma : Biology and Management. Oxford : Oxford University Press, 1995:63-81.
2. Malpas JS. Clinical presentation and diagnosis. . In : Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA, eds. Myeloma : Biology and Management. Oxford : Oxford University Press, 1995:169-90.
3. Kyle RA. "Benign" monoclonal gammopathy after 20 to 35 years of follow-up. Mayo Clin Proc 1993;68:26-36.
4. Kyle RA, Gripp PR. Smoldering multiple myeloma. N Engl J Med 1980;302:1347.
5. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis. Clinical and laboratory features in 474 cases. Semin Hematol 1995;32:45-59.
6. Greipp PR, Witzig TE, Gonchoroff NJ, et al. Immunofluorescence labeling indices in myeloma and related monoclonal gammopathies. Mayo Clin Proc 1987;62:969-77.
7. Witzig TE, Kyle RA, O'Fallon WM, Greipp PR: Detection of peripheral blood plasma cells as a predictor of disease course in patients with smoldering multiple myeloma. Br J Haematol 1994;87:266-72.

8. Witt C, Borges AC, Lkein K, Neumann HJ. Radiographic manifestations of multiple myeloma in the mandible : a retrospective study of 77 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55:450-3.
9. Ravaud P, Thepot C, Auleley GR, Amor B. Imaging in multiple myeloma. *Ann Med Interne Paris* 1996;147:370-5.
10. McIntyre OR. Laboratory investigation of myeloma. In : Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA, eds. *Myeloma : Biology and Management*. Oxford : Oxford University Press, 1995:191-221.
11. Ritchie RF, Smith R. Immunofixation. I. General principles and application to agarose electrophoresis. *Clin Chem* 1976;22:497-9.
12. Ritchie RF, Smith R. Immunofixation III. Application to the study of monoclonal proteins. *Clin Chem* 1976;22:1982-5.
13. Simonsson B, Kallander CF, Brenning G, et al. Biochemical markers in multiple myeloma : a multivariate analysis. *Br J Haematol* 1988;69:47-53.
14. Greipp PR, Katzman JA, O'Fallon WM, Kyle RA. Value of beta2-microglobulin level and plasma cell labelling indices as prognostic factors in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 1988;72:219-23.
15. Durie BGM, Stoke-Novak D, Salmon SE, et al. Prognostic value of pretreatment serum β 2-microglobulin in myeloma : a Southwest Oncology Gropu Study. *Blood* 1990;125:823-30.
16. Klein M, Bataille B. Cytokine network in human multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin N Am* 1992;6:273-84.
17. Suzuki H, Yasukawa K, Saito T, et al. Anti-human interleukin-6 receptor antibody inhibits human myeloma growth in vivo. *Eur J Immunol* 1992;22:1989-93.
18. Lemoli RM, Fortuna A. C-kit ligand (SCF) in human multiple myeloma cells. *Leuk Lymphoma* 1996;20:457-64.
19. Kaiser U, Auerbach B, Oldenburg M. The neural cell adhesion molecule NCAM in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 1996;20:389-95.
20. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, et al. Acute-phase response of human hepatocytes : regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology* 1990;12:1179-86.
21. Omede P, Pileri A. C-reactive protein (CRP) : direct indicator of interleukin-6 and the best prognostic factor in multiple myeloma (MM). *Blood* 1991;78:174a.
22. Simonsson B, Kallander CFR, Brenning G, et al. Evaluation of serum deoxythymidine kinase as a marker in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1985;61:215-24.
23. Montecacco C, Riccardi A, Ucci G, et al. Analysis of human myeloma cell population kinetics. *Acta Haematol* 1986;75:153-6.
24. Greipp PR, Witzing TE, Gouchoroff NJ. Immunofluorescent plasma cell labelling indices (LI) using a monoclonal antibody (BU-1). *Am J Hematol* 1985;20:289-92.

25. Mill WB, Griffith R. The role of radiation therapy in the management of plasma cell tumors. *Cancer* 1980;45:647-52.
26. Woodruff RK, Malpas JS, White FE. Solitary plasmacytoma II. Solitary plasmacytoma of bone. *Cancer* 1979;43:2344-7.
27. Lecouvet F, Richard F, Vande-Berg N, et al. Long-term effects of localized spinal radiation therapy on vertebral fractures and focal lesion appearance in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 1997;96:743-5.
29. Kyle RA. Multiple myeloma-review of 869 cases. *Mayo Clin Proc* 1975;50:29-40.
30. Kyle RA, Multiple myeloma and other plasma cell disorders. In : Hoffman R, Benze EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, eds. *Hematology Basic Principles and Practice*. 2nd edition. New York : Churchill Livingstone, 1995:1354-74.
31. Kyle RA, Gertz MA. Second malignancies after chemotherapy. In : Peery MC, ed. *The Chemotherapy Source Book*. Baltimore : Williams & Williams, 1992:689.
32. Lee BJ, Lake-Lewin D, Meyers JE. Intensive treatment of multiple myeloma. In : Weernik PH, ed. *Controversies in Oncology*. New York : John Wiley & Sons, 1982:61.
33. Alexanian R, Diamopoulos M. The treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 1994;330:484-9.
34. Epstein J, Xiao HQ, Oba BK. P-glycoprotein expression in plasma cell leukemia is associated with resistance to VAD. *Blood* 1989;74:913-7.
35. Sonneveld P, Durie BG, Lokhorst HM, et al. Analysis of multidrug-resistance (MDR-1) glycoprotein and CD56 expression to separate monoclonal gammopathy from multiple myeloma. *Br J Haematol* 1993;83:63-7.
36. Pilarski LM, Belch AR. Circulating monoclonal B cells expressing P glycoprotein may be a reservoir of multidrug-resistance disease in multiple myeloma. *Blood* 1994;83:724-36.
37. Gertz MA, Garton JP, Greipp PR, Witzig TE, Kyle RA. A phase II study of high-dose methyl prednisolone in refractory or relapse multiple myeloma. *Leukemia* 1995;9:2115-8.
38. Young RI, Ranson M, Chang J, et al. Phase II trial of rhIL-6 (interleukin-6) prior to and concurrently with VAD (vincristine, doxorubicin and dexamethasone) chemotherapy for patients with multiple myeloma. *Eur J Cancer* 1997;33:307-11.
39. Barlogie B, Jagannath S, Epstein J, et al. Biology and therapy of multiple myeloma in 1996. *Semin Hematol* 1997;34:67-72.
40. Ludwig H, Fritz E, Kotzmann H, et al. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N Engl J Med* 1990;322:1693-91.
41. Barlogie B, Beck T. Recombinant human erythropoietin and the anemia of myeloma. *Stem cells* 1993;11:88-94.

42. Olujohungbe A, Handa S, Holmes J, et al. Does erythropoietin accelerate malignant transformation in multiple myeloma ? *Postgrad Med J* 1997;73:163-4.
43. Oken MM, Leong T, Kay NE, et al. The effect of adding interferon rIFN α_2 or high-dose cyclophosphamide to VBMCP to treat multiple myeloma : results from an ECOG phase III trial. *Blood* 1995;86(Suppl 1):441a.
44. Mandelli F, Avvisati G, Amadori S, et al. Maintenance treatment with recombinant interferon alpha-2b in patients with multiple myeloma responding to conventional induction chemotherapy. *N Engl J Med* 1990;322:1430-4.
45. Westin J, Rodger S, Turesson I, et al. Interferon alpha-2b versus no maintenance therapy during the plateau phase in multiple myeloma : A randomized study. *Br J Haematol* 1995;89:561-8.
46. Browman GP, Bergsagel D, Sicheri D, et al. Randomized trial of interferon maintenance in multiple myeloma : A study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1995;13:2354-60.
47. Ludwig H, Cohen AM, Polliack A, et al. Interferon – alpha for induction and maintenance in multiple myeloma : Results of two multicenter randomized trials and summary of other studies. *Ann Oncol* 1995;6:467-76.
48. Salmon SE, Crowley JJ, Grogan TM, et al. Combination chemotherapy glucocorticosteroids and interferon alfa in the treatment of multiple myeloma. A Southwest Oncology Group Stugy. *J Clin Oncol* 1994;12:2405-14.
49. Cunningham D, Powles R, Malpas J, et al. A randomized trial of maintenance Interferon following high-dose chemotherapy in multiple myeloma : long-term follow-up results. *Br J Haematol* 1998;102:495-502.
50. Kovacsovics TJ, Delaly A. Intensive treatment strategies in multiple myeloma. *Semin Hematol* 1997;34:49-60.
51. Bensinger WI, Demirer T, Buckner CD, et al. Syngeneic marrow transplantation in patients with multiple myeloma. *BMT* 1996;18:527-31.
52. Gahrton G, Tura S, Ljungman P, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1991;325:1267-73.
53. Bjorkstrand B, Ljungman P, Svensson H, et al. Allogeneic bone marrow transplantation versus autologous stem cell transplantation in multiple myeloma : A retrospective case-matched study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 1996;88:4711-8.
54. Gahrton G, Tura S, Ljungman P, et al. Prognostic factors in allogeneic bone marrow transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1995;13:1312-22.

55. Bensinger WI, Buchner CD, Anasetti C, et al. Allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma : An analysis of risk factor on outcome. *Blood* 1996;88:2787-93.
56. Soiffer RJ, Murray C, Mauch P, et al. Prevention of graft-versus-host disease by selective depletion of CD6-positive T lymphocytes from donor bone marrow. *J Clin Oncol* 1992;10:1191-200.
57. Harousseau JL, Attal M. The role of autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Semin Hematol* 1997;34:61-6.
58. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. Autologous bone marrow transplantation versus conventional chemotherapy in multiple myeloma : A prospective, randomized trial. *N Engl J Med* 1996;335:91-7.
59. Raje N, Powles R, Horton C, et al. Comparison of marrow vs blood-derived stem cells for autografting in previously untreated multiple myeloma. *Br J Cancer* 1997;75:1684-9.
60. Sciden M, Schlossman R, Anderson J, et al. Monoclonal antibody-purged bone marrow transplantation therapy for multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 1995;17:87-93.
61. Anderson KC, Barut BA, Ritz J, et al. Monoclonal antibody-purged autologous bone marrow transplantation therapy for multiple myeloma. *Blood* 1991;77:712-20.
62. Anderson KC, Anderson J, Soiffer R, et al. Monoclonal antibody-purged bone marrow transplantation therapy for multiple myeloma. *Blood* 1993;82:2568-76.
63. Mundy GR, Bertolini DR. Bone destruction and hypercalcemia in plasma cell myeloma. *Semin Oncol* 1986;13:291-9.
64. Belch AR, Bergsagel DE, Wilson K, et al. Effect of daily etidronate on the osteolysis of multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1991;9:1397-402.
65. Bataille R, Chappard D, Basle M. Excessive bone resorption in human plasmacytomas : Direct induction by tumor cells in vivo. *Br J Haematol* 1995;90:721-4.
66. Mundy GR. Mechanisms of osteolytic bone destruction. *Bone* 1991;12(suppl 1) : s 1-6.
67. Cohen HJ, Silberman HR, Tornyo K, et al. Comparison at two long-term chemotherapy regimens with or without agents to modify skeletal repair, in multiple myeloma. *Blood* 1984;63:639-48.
68. Man Z, Otero AB, Rendo P, et al. Use of pamidronate for multiple myeloma osteolytic lesions. *Lancet* 1990;335:663.
69. Thiebaud D, Leyvraz S, van Flidner V, et al. Treatment of bone metastasis from breast cancer and myeloma with pamidronate. *Eur J Cancer* 1991;27:37-41.
70. Kelliham MJ, Mangino PD. Pamidronate. *Ann Pharmacother* 1992;26:1262.
71. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing the skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996;334:488-93.

72. Berenson J, Lichtenstein A, Porter L, et al. Long-term pamidronat treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. *J Clin Oncol* 1998;16:593-602.