

Received: 25.01.2018
Accepted: 23.07.2018
Published: 09.11.2018

Epidemiologia i etiopatogeneza szpiczaka plazmocytoowego i gammapatii monoklonalnej o niezdefiniowanym znaczeniu

Epidemiology and etiopathogenesis of multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance

Anna Suska^{1,2}, Artur Jurczyszyn^{1,3}

¹Katedra Hematologii Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

²Oddział Obserwacyjno-Internistyczny, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

³Oddział Kliniczny Hematologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

Streszczenie

Szpiczak plazmocytoowy (MM) stanowi około 13% nowotworów hematologicznych. Etiopatogeneza nadal nie jest w pełni poznana. Potwierdzonymi czynnikami ryzyka są: starszy wiek, płeć męska, występowanie szpiczaka u krewnego pierwszego stopnia oraz pochodzenie afroamerykańskie. Może być poprzedzony gammapatią monoklonalną o niezdefiniowanym znaczeniu (MGUS) i wówczas ryzyko progresji wynosi około 1%/rok. Istotną rolę w progresji mogą odgrywać niekorzystne zmiany genetyczne, cytokiny prozapalne i proangiogenne oraz infekcje. Spośród wielu analizowanych czynników związanych ze stylem życia jedynie w przypadku otyłości i nadwagi wykazano zwiększoną zachorowalność na MM oraz podwyższone ryzyko transformacji MGUS w MM. Wykazano zwiększone ryzyko rozwoju MM wśród rolników, strażaków i fryzjerów. Poddając analizie choroby z autoagresji, jedynie w przypadku zeszywniętego zapalenia stawów kręgosłupa i niedokrwistości złośliwej udowodniono istotnie zwiększone ryzyko MM. Podwyższone ryzyko zachorowania na szpiczaka wykazano u krewnych chorego na MM, zwłaszcza u krewnych pierwszego stopnia i w rodzinach pochodzenia afroamerykańskiego. Natomiast ryzyko rozwoju MGUS jest zwiększone u krewnych pierwszego stopnia pacjentów chorych na MGUS lub MM. Podłoże genetyczne szpiczaka obejmuje translokacje w obrębie *loci* genów łańcuchów ciężkich immunoglobulin (IGH), hiperfosforylację pewnych białek, z którymi reagują paraproteiny wytwarzane przez komórki szpiczaka, i polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (*loci* podatności). Mechanizm zróżnicowania objawów klinicznych MM nie jest poznany. Niedokrwistość występuje istotnie rzadziej u pacjentów, których krewni mieli zdiagnozowaną chorobę hematologiczną, w porównaniu z pacjentami z ujemnym wywiadem rodzinnym. U pacjentów z młodszej grupy wiekowej stwierdzono częstsze niż u starszych pacjentów występowanie osteolizy. Na podstawie wyników przeprowadzonych dotychczas badań można stwierdzić, iż prawdopodobnie ekspozycja środowiskowa modyfikuje genetyczną predyspozycję do rozwoju szpiczaka plazmocytoowego i MGUS.

Słowa kluczowe:

szpiczak plazmocytoowy • gammapatia monoklonalna • etiologia • epidemiologia • czynniki ryzyka • podatność genetyczna • ekspozycja środowiskowa • występowanie rodzinne

Summary

Multiple myeloma (MM) accounts for about 13% of haematological malignancies. Etiopathogenesis is still not fully understood. Confirmed risk factors include the following: age, male sex, black race and MM among first-degree relatives. MM may be preceded by monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). The risk of progression is about 1% per year. Genetic changes, proinflammatory and proangiogenic cytokines and some infections may play a role in this risk. With regard to lifestyle risk factors, only obesity and overweight were associated with increased MM incidence and elevated risk for transformation of MGUS to MM. Regarding occupational exposure, there is an increased risk of MM among farmers, firefighters and hairdressers. As far as autoimmune diseases are concerned, only ankylosing spondylitis and pernicious anemia are associated with significantly increased MM risk. Increased risk of MM was also reported in relatives of MM patients, especially in first-degree relatives and in African-American families. The risk of MGUS is elevated in both first-degree relatives of MM and MGUS patients. Data from genetic analysis indicated translocations involving immunoglobulin heavy chain (IGH) loci, hyperphosphorylation of several proteins which are the targets for paraproteins produced by malignant plasma cells and single nucleotide polymorphisms (susceptibility loci) as the potential genetic predisposition to multiple myeloma. The mechanism of heterogeneity of clinical manifestations of MM is not known. Anemia is less frequent in patients whose relatives were diagnosed with hematologic malignancy compared to those with a negative family history. In patients from a younger age group, osteolytic bone lesions were more common than in older patients. In conclusion, environmental exposures modify the genetic predisposition to MM and MGUS.

Keywords: multiple myeloma • monoclonal gammopathy • etiology • epidemiology • risk factors • genetic susceptibility • exposure • familial clustering

GICID 01.3001.0012.7296
DOI: 10.5604/01.3001.0012.7296
Word count: 8393
Tables: 1
Figures: 2
References: 120

Adres autora: dr hab. med. Artur Jurczyszyn, Katedra i Klinika Hematologii UJ CM, ul. Kopernika 17, 31-501 Kraków; 12 424-74-26; e-mail: mmjucz@cyf-kr.edu.pl

Wykaz skrótów: **CNV** – polimorfizm liczby kopii (copy number variation), **FA** – kwasy tłuszczowe (fatty acids), **FLC** – wolne łańcuchy lekkie (free light chains), **GWAS** – badania asocjacyjne całego genomu (genome-wide association studies), **HCV** – wirus zapalenia wątroby typu C (hepatitis C virus), **HL** – chłoniak Hodgkina (Hodgkin's lymphoma), **HRD** – hiperdiploid, **IGH** – łańcuch ciężki immunoglobuliny (immunoglobulin heavy chain), **IMWG** – Międzynarodowa Grupa ds. Szpiczaka Plazmocytoowego (International Myeloma Working Group), **MGUS** – gammapatia monoklonalna o niezdefiniowanym znaczeniu (monoclonal gammopathy of undetermined significance), **MM** – szpiczak plazmocytowy (multiple myeloma), **MUFA** – jednonienasycone kwasy tłuszczowe (monounsaturated fatty acids), **NHL** – chłoniak nieziarniczy (non-Hodgkin's lymphoma), **N-HRD** – non-hyperdiploid, **PUFA** – wielonienasycone kwasy tłuszczowe (polyunsaturated fatty acids), **SFA** – nasycone kwasy tłuszczowe (saturated fatty acids), **SNP** – polimorfizm pojedynczego nukleotydu (single nucleotide polymorphism).

WSTĘP

Szpiczak plazmocytowy (multiple myeloma – MM) to złośliwy nowotwór hematologiczny charakteryzujący się niekontrolowaną klonalną proliferacją komórek plazmatycznych i – w większości przypadków – wytwarzaniem białka monoklonalnego [55] z towarzyszącym uszko-

dzeniem narządowym [93]. W Polsce jest trzecią pod względem liczby nowych zarejestrowanych przypadków chorobą nowotworową układu limfoidalnego u dorosłych [18]. Stanowi prawie 13% wszystkich nowotworów hematologicznych [55]. Postać objawowa szpiczaka plazmocytoowego przebiega z niedokrwistością, hiperkalcemią, uszkodzeniem nerek oraz zmianami litycznymi

kośćca [110], chociaż obserwuje się duże zróżnicowanie występowania i stopnia nasilenia objawów klinicznych. W związku ze starzeniem się społeczeństwa i znaczną poprawą diagnostyki [39] zachorowalność na MM wzrasta i wynosi 0,4-5/100000, osiągając najwyższy wskaźnik w Australii/Nowej Zelandii (standaryzowany wg wieku współczynnik zachorowalności 37,7/100000 dla mężczyzn, 29,4/100000 dla kobiet) oraz Ameryce Północnej (16,4/100000 dla mężczyzn, 11,7/100000 dla kobiet), a najniższy – w Azji (w Chinach 0,2/100000 zarówno dla mężczyzn jak i kobiet) [87]. Największy wzrost zachorowalności odnotowuje się w najstarszych grupach wiekowych [115]. Przeżycia wahają się od kilku miesięcy do ponad 10 lat [54, 73]. Choć dzięki dokładniejszej diagnostyce i nowym metodom terapeutycznym przeżycie całkowite uległo poprawie, szpiczak nadal jest uznawany za chorobę nieuleczalną [92], a celem leczenia jest wydłużenie przeżycia, kontrolowanie objawów i poprawa jakości życia, która jest obniżona w porównaniu do populacji ogólnej [82].

Etiopatogeneza szpiczaka nadal budzi wiele wątpliwości. Na podstawie przeprowadzonych dotychczas badań szpiczaka plazmocytoowego uważa się za chorobę uwarunkowaną wieloma różnorodnymi czynnikami, w tym – stylem życia, ekspozycją zawodową, chorobami współistniejącymi czy predyspozycją genetyczną [97]. Jednak ich wpływ na rozwój i przebieg MM pozostaje niewyjaśniony, a większość danych na ten temat pochodzi z badań przeprowadzonych w latach 1970-1990. Potwierdzonymi czynnikami ryzyka są: starszy wiek, płeć męska, występowanie szpiczaka plazmocytoowego u krewnego pierwszego stopnia oraz pochodzenie afroamerykańskie [2, 33].

Gammapatia monoklonalna o niezdefiniowanym znaczeniu (monoclonal gammopathy of undetermined significance – MGUS), stanowiąca ponad 50% wszystkich dyskrazji plazmocytoowych [56], po wielu latach bezobjawowego przebiegu może przejść w MM lub inną chorobę limfoproliferacyjną [59, 63, 119]; jest stanem przednowotworowym [18]. Ryzyko progresji do szpiczaka wynosi około 1%/rok [59], a jej przyczyny nie są dokładnie poznane [57, 60]. Istotną rolę mogą odgrywać: zmiany genetyczne (translokacje w obrębie genów kodujących łańcuchy ciężkie immunoglobuliny, hiperdiploidia, delecja chromosomu 13), epigenetyczne (nieprawidłowa metylacja promotorów genów supresorowych), angiogeneza szpiku kostnego (wynikająca z nadmiernej wytwarzania czynników proangiogennych w związku ze wzrostem masy komórek szpiczakowych oraz ze zmniejszenia naturalnej aktywności antyangiogennej osocza), cytokiny (zwłaszcza – aktywujące osteoklasty, takie jak RANKL, białko zapalne makrofagów MIP-1 α , interleukiny IL-1 β , IL-6) oraz infekcje (np. zakażenie *Helicobacter pylori*) [58], ale niektóre wnioski na temat potencjalnych zależności przyczynowo-skutkowych wydają się kontrowersyjne. Ryzyko ewolucji do MM jest zależne od stężenia i rodzaju białka monoklonalnego, proporcji wolnych łańcuchów lekkich (free light chain – FLC), zawartości plazmocytoów w szpiku, i współistnienia immunoparezy

(supresji wytwarzania wszystkich immunoglobulin poliklonalnych) [18]. Natomiast przyczyna zróżnicowania przebiegu MGUS u różnych chorych nie jest znana.

W wielu badaniach naukowych analizowano różnorodne potencjalne czynniki ryzyka rozwoju MGUS czy MM. Jednak ze względu na małą liczbę przypadków o podobnej ekspozycji, wielokrotne porównania i niekompletność danych w badaniach kliniczno-kontrolnych interpretacja przyczynowo-skutkowa wydaje się niemożliwa. Ponadto, ekspozycja oceniana zwykle w sposób pośredni, może znacznie odbiegać od ekspozycji rzeczywistej [2]. W związku z coraz większym zainteresowaniem etiologią szpiczaka pojawia się coraz więcej metaanaliz mających na celu wyjaśnienie niespójności danych pochodzących z pojedynczych publikacji [97]. Poniżej zaprezentowano zestawienie najważniejszych wniosków.

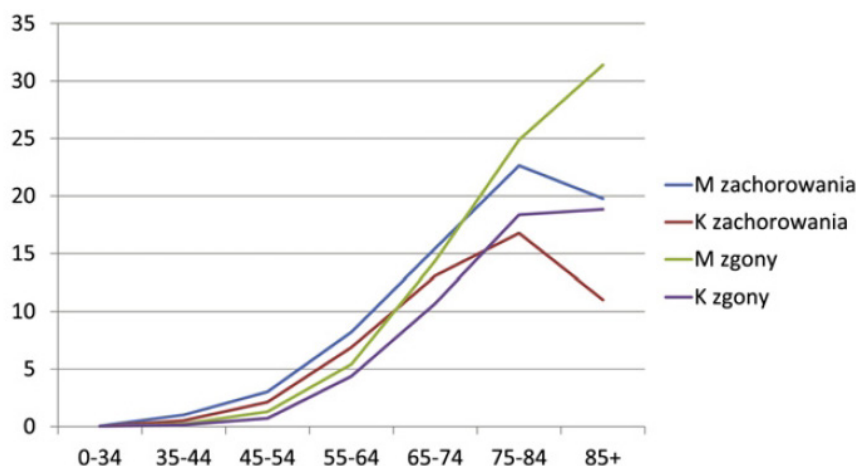
UWARUNKOWANIA DEMOGRAFICZNE

Szpiczak plazmocytoowy występuje 2-3 razy częściej u Afroamerykanów niż u przedstawicieli rasy kaukaskiej [61, 62], zwykle też początek choroby w tej populacji jest wcześniejszy [118]. Rzadziej natomiast przypadki MM odnotowuje się u osób pochodzenia azjatyckiego [41]. Przyczyna takiego zróżnicowania pozostaje niewyjaśniona, ale dowody naukowe przemawiają za predyspozycją genetyczną. Częstość występowania MM wzrasta z wiekiem [59] (ryc. 1). Ponad 90% rozpoznań dotyczy osób powyżej 50. roku życia, a mediana wieku w chwili diagnozy wynosi około 70 lat [18]. MM poniżej 40. r.ż. stanowi niespełna 2% wszystkich przypadków [48]. Nieco częściej chorują mężczyźni (mężczyźni/kobiety = 1,21) [18]. Podobnie jak w szpiczaku, częstsze występowanie MGUS obserwuje się wśród Afroamerykanów [61], mężczyzn (mężczyźni/kobiety = 1,5) i w starszych grupach wiekowych [18]. Szacuje się, iż MGUS u mężczyzn występuje z taką samą częstością jak u kobiet w grupie wiekowej dekadę starszej [56]. Ten stan przednowotworowy wykrywa się u 5% osób w wieku powyżej 70 r.ż. [18].

STYL ŻYCIA

Spośród wielu analizowanych czynników związanych ze stylem życia jedynie w przypadku nadwagi i otyłości (klasyfikowanych jako kategorie BMI) wykazano w metaanalizie badań prospektywnych zwiększoną zachorowalność na MM (odpowiednio RR=1,12; 95% CI, 1,07-1,18 dla nadwagi oraz RR=1,21; 95% CI, 1,08-1,35 dla otyłości) i umieralność z powodu tego schorzenia (RR=1,15, 95% CI, 1,04-1,27 oraz RR=1,54, 95% CI, 1,35-1,76) [116], co prawdopodobnie wynika z nieprawidłowego wytwarzania IGF-1, adiponektyny oraz cytokin prozapalnych [14, 20, 67]. Wykazano także, iż otyłość i nadwaga wiążą się ze zwiększonym ryzykiem transformacji MGUS w MM [13]. Nie udowodniono jednak protekcyjnego wpływu podejmowania aktywności fizycznej [42].

W szpiczaku plazmocytoowym stwierdza się hipermetabolizm kwasów tłuszczowych (fatty acids – FA), związany



Ryc. 1. Współczynniki standaryzowane zachorowań i zgonów z powodu szpiczaka plazmocytozy w grupach wiekowych wg płci w 2014 r. w Polsce; źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów <http://onkologia.org.pl/raporty/>

z tworzeniem nowych błon biologicznych w proliferujących komórkach nowotworowych [43, 44]. Nadmierna podaż tłuszczu w diecie oraz endogenne metabolizmy FA mogą się przyczyniać do rozwoju i progresji nowotworu w związku z nasilonymi przemianami kwasu arachidonowego i pochodnych eikozanoidów [34]. Jurczyszyn i wsp. [44] wykazali, że chorzy na szpiczaka mają odmienny profil kwasów tłuszczowych w osoczu w porównaniu z osobami zdrowymi – wyższy indeks nasyconych (saturated fatty acids – SFA) i jednonienasyconych kwasów tłuszczowych (monounsaturated fatty acids – MUFA), wyższe stężenie kwasów trans, a także obniżony stosunek wielonienasyconych kwasów omega-3/omega-6 (polyunsaturated fatty acids – PUFA). Przypuszcza się, iż zaburzenie proporcji PUFA (które stanowią kwasy egzogenne) prowadzi do utraty równowagi między czynnikami pro- i przeciwzapalnymi i przekierowania szlaków sygnałowych na prozapalne, co sprzyja przetrwaniu i rozwojowi nowotworu [66]. Analiza zawartości kwasów tłuszczowych w błonie komórkowej erytrocytów ma prawdopodobnie jeszcze większe znaczenie niż ocena ich profilu w osoczu, ponieważ czerwone krwinki nie są zdolne do syntezy FA *de novo*, a ich wymiana z lipoproteinami osocza zachodzi w niewielkim stopniu, przez co możliwe jest wykazanie długoterminowych tendencji [53, 88]. Profil błonowych kwasów tłuszczowych u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozy różni się istotnie od udziału poszczególnych kwasów w budowie błony komórkowej osób zdrowych – cechuje go wyższa zawartość SFA i omega-6 PUFA, niższa MUFA, omega-3 PUFA, a także niższy stosunek omega-3/omega-6 [43].

Kwasy omega-3 (eikozapentaenowy i dokozaheksaenowy) zawarte w rybach, uznawane za inhibitory przemian kwasu arachidonowego (omega-6), będącego prekursorem karcynogennych eikozanoidów (leukotrienów i prostaglandyn) [15, 34], mogą być stosowane jako nutraceutyki w celu

modyfikacji składu FA w błonach biologicznych [45]. Mają znaczenie protekcyjne dla rozwoju chorób nowotworowych. Ponadto, działają także jako ligandy receptorów PPAR, których pobudzenie osłabia transkrypcję zależną od NF-κB. PPAR ulegają ekspresji także w komórkach szpiczaka, a ligandy PPARy odgrywają istotną rolę w ich apoptozie, co prawdopodobnie umożliwi wykorzystanie ligandów dla czynników transkrypcyjnych PPAR i NF-κB w terapii MM [28]. Z przeprowadzonych badań wynika, że duże spożycie ryb (największe znaczenie ma prawdopodobnie spożycie chudych ryb np. dorsza) wydaje się zmniejszać ryzyko zachorowania na szpiczaka [10, 24]. Warzywa z rodziny kapustowatych (kapusta, brokuły, kalafior, brukselka) są cennym źródłem antyoksydantów, związków siarki oraz witaminy C, przez co także wykazują działanie ochronne [10]. Sugeruje się także, iż dieta bogata w ryby może mieć wpływ na przebieg nowotworów hematologicznych, w tym MM [24]. Jednak zalecenia żywieniowe oparte na analizie retrospektywnej należy interpretować z dużą ostrożnością.

W większości badań oceniających wpływ konsumpcji alkoholu na rozwój MM nie zaobserwowano wpływu. W holenderskim badaniu kohortowym [38] ujawniono zwiększone ryzyko wystąpienia MM (RR= 1,63, 95% CI, 1,17-2,27) wśród osób spożywających małe dawki etanolu (około 10 g/dzień) w porównaniu z abstynentami. Analiza zbiorcza sześciu badań kliniczno-kontrolnych [4] wykazała, że picie alkoholu wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem MM (dla mężczyzn RR= 0,71, 95% CI, 0,58-0,88, dla kobiet RR= 0,82, 95% CI, 0,69-0,97). Metaanaliza oparta na 18 badaniach, z łączną liczbą 5694 analizowanych przypadków szpiczaka [94] wykazała niewielkie korzystne działanie umiarkowanego picia alkoholu w postaci redukcji ryzyka prawie o 15% w przypadku picia 2-4 drinków/dzień (ok. 25-50 g etanolu). Mechanizm biologiczny obserwowanej zależności nie jest znany. Prawdopodobnie wynika z szeroko pojętego

immunomodulującego działania etanolu [12, 16]. Wiadomo, że alkohol zaburza funkcjonowanie układu odpornościowego u osób uzależnionych, podczas gdy łagodne i umiarkowane picie alkoholu wzmacnia odpowiedź immunologiczną [16]. Alkohol to także cenne źródło antyoksydantów, w tym – flawonoidów i resweratrolu, który hamuje wzrost linii komórkowych szpiczaka przez indukowanie apoptozy, wzmacnia ekspresję receptorów witaminy D w prekursorach osteoblastów w szpiku kostnym, różnicowanie osteoblastów, a także hamuje różnicowanie osteoklastów i resorpcję tkanki kostnej [9].

W metaanalizie 40 badań obserwacyjnych [91] nie wykazano związku między paleniem tytoniu (kiedykolwiek, obecnie lub w przeszłości) a rozwojem MM. Zależności między narażeniem na nikotynę a częstością występowania szpiczaka nie zaobserwowano także po uwzględnieniu wielkości ekspozycji na tytoń, definiowanej jako czas trwania nałogu, liczba papierosów wypalanych w ciągu dnia, liczba paczolat, wiek w momencie rozpoczęcia palenia czy czas od momentu rzużenia nałogu. Nie wiadomo jednak, jaki mechanizm molekularny odpowiada za oporność komórek prekursorowych szpiczaka na substancje szkodliwe z tytoniu.

EKSPOZYCJA ZAWODOWA

Ze względu na różne definicje poszczególnych sektorów przemysłowych i kategorii zawodowych oraz heterogenność substancji chemicznych wykorzystywanych w wielu sektorach, nie jest możliwe sformułowanie konkretnych wniosków o istnieniu związków przyczynowo-skutkowych między ekspozycją zawodową a występowaniem szpiczaka. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań naukowych dotyczących wpływu narażenia zawodowego na rozwój MM i MGUS dostarczają jednak istotnych informacji na temat potencjalnie niebezpiecznych czynników [78].

Wykazano zwiększone ryzyko rozwoju MM wśród rolników [6, 78, 90], strażaków [69] i fryzjerów [105]. Udowodniono, iż zależność między pracą w rolnictwie a szpiczakiem występuje zarówno w krótko- jak i długotrwałych ekspozycjach [78]. Wzrost ryzyka związany z pracą w tym sektorze prawdopodobnie wynika z narażenia na pestycydy [29, 78] zawierające dichlorodifenylo-trichloroetan (DDT), fenoksyoctany i chlorofenole [78, 90], których niekorzystny wpływ na komórki układu immunologicznego wynika z geno- i immunotoksyczności oraz stymulacji proliferacji [21]. Istnieją badania dowodzące zwiększonej umieralności z powodu MM wśród producentów fosforanowych pestycydów [111]. Należy jednak uwzględnić, iż rolnicy są narażeni na różnorodne środki chemiczne – ekspozycja w tej grupie zawodowej jest różna ze względu na odmienne sposoby aplikacji, dostępność, koszt, warunki pogodowe, sezon, stosowanie środków ochronnych [2], w związku z czym jej szacowanie jest obarczone błędem [1].

Strażacy narażeni są głównie z powodu kontaktu z metalami (ołów, kadm, antymon), chlorkiem metylenu, węglu-

wodorami aromatycznymi, aldehydami i substancjami mineralnymi, takimi jak azbest i krzemionka [69]. Fryzjerzy natomiast ekspozycyjni są na chemikalia zawarte w farbach, szamponach i odżywkach oraz na lotne rozpuszczalniki, propelenty i aerozole ze sprayów do włosów [40], choć brak aktualnych danych na ten temat.

Istotne dane pochodzą z analizy przypadków z zamachu terrorystycznego na World Trade Center (WTC). Służby zaangażowane w akcję ratunkową, osoby, które przeżyły, a także ekipy porządkowe i rekonstrukcyjne pracujące w strefie zero były ekspozycyjni na duże zanieczyszczenie powietrza, zwłaszcza na związki organiczne, takie jak: benzen i wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, dioksyny i furany. Największą ekspozycją odnotowano w pierwszych 24-48 h po ataku. Wśród 28,252 osób związanych z wydarzeniem z 11 września 2001 r. Moline i wsp. [81] wykazali 8 przypadków szpiczaka plazmocytoowego, z deficytem zachorowań u osób powyżej 45 roku życia (4 przypadki vs. oczekiwane 5,6) i nadwyżką zachorowań u osób młodszych (4 przypadki vs. oczekiwane 1,2). Jednak nie ma jednoznacznych dowodów na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między ekspozycją na zanieczyszczenia związane z atakiem a zachorowalnością na MM, ponieważ opisane przypadki u młodych dorosłych dotyczą jedynie policjantów, którzy na co dzień w swojej pracy są bardziej narażeni na szkodliwe substancje w porównaniu z populacją ogólną. Brakuje również danych na temat częstości występowania szpiczaka wśród policjantów Nowego Jorku przed wydarzeniami z września 2001 r., wiadomo natomiast o wzroście umieralności z powodu MM u strażaków z Filadelfii [5], co podważa możliwość wysuwania wniosków na temat zależności między ekspozycją na zanieczyszczenia w czasie ataku na WTC a rozwojem MM. Ponadto, autorem zarzuca się błąd systemowy wynikający ze sposobu detekcji przypadków szpiczaka w postaci samodzielnego raportowania zdiagnozowanych jednostek chorobowych przez osoby badane [79]. W świetle przytoczonych danych nie można stwierdzić, czy ryzyko MM istotnie wzrosło wśród osób z tego kręgu wydarzeń.

Jedno z nowszych badań nad zależnością między ekspozycją na azbest a rozwojem MM [96] wskazuje zwiększone ryzyko zachorowania na szpiczaka w przypadku znacznego narażenia, co prawdopodobnie wynika z indukcji procesu zapalnego z powodu odkładania się w układzie oddechowym włókien azbestu. Zwiększone ryzyko zachorowania na MM obserwowano także wśród pracowników budowlanych narażonych na opary z oleju napędowego, zwłaszcza z grup innych niż kierowcy (operatorzy ciężkiego sprzętu, osoby zajmujące się kładzeniem asfaltu) [68]. W oparciu o szwedzki rejestr nowotworów stwierdzono brak zwiększonego ryzyka MM z powodu ekspozycji na spaliny oleju opałowego [7]. Brak także dowodów na zwiększone ryzyko w przypadku ekspozycji na pyły (metalowy, cementowy, kamienny, z drewna) [68]. Dane pochodzące z badań epidemiologicznych wykazują również brak związku przyczynowego między ekspozycją na promieniowanie jonizujące

a rozwojem MM wśród pracowników branży medycznej narażonych stale na promieniowanie czy wśród pacjentów poddawanych jednorazowym procedurom diagnostycznym i/lub terapeutycznym z promieniowaniem [72, 99, 120], natomiast progresja MGUS do MM może być przyspieszona przez krótkotrwałą ekspozycję na bardzo wysoką dawkę promieniowania jonizującego [84]. W przypadku ekspozycji zawodowej na pole magnetyczne nie wykazano wpływu na rozwój szpiczaka [36, 112]. Ekspozycja na promieniowanie UV w okresie dorosłości (rolnicy, marynarze) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju MM [8]. Natomiast większe rutynowe narażenie na promieniowanie UV w miejscu zamieszkania może chronić kobiety przed rozwojem szpiczaka albo przez zwiększenie poziomu witaminy D powyżej wartości uzyskiwanych zazwyczaj w wyniku suplementacji [12], albo w mechanizmie niezależnym od produkcji witaminy D, np. w wyniku indukcji regulatorowych limfocytów T [86].

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (International Agency for Research on Cancer – IARC) uznała pracę zmianową, zaburzającą rytm dobowy, za potencjalny czynnik karcynogeny [103]. Zgodnie z tą teorią główną rolę w patogenezie chorób nowotworowych może odgrywać zmniejszone wydzielanie melatoniny, która przez hamowanie wzrostu wykazuje działanie onkostatyczne [25]. W skandynawskim badaniu kliniczno-kontrolnym zagnieżdżonym w kohorcie, obejmującym ponad 26 tys. przypadków szpiczaka plazmocytozowego rozpoznanych w latach 1961-2005 [106], nie wykazano jednak zależności między pracą na nocną zmianę a rozwojem nowotworów hematologicznych, w tym – MM.

Warto podkreślić, iż dokładna ocena ekspozycji w badaniach kliniczno-kontrolnych stale pozostaje problematyczna. Istnieje kilka metod oceny narażenia [109], a wybór konkretnego sposobu powinien być każdorazowo dostosowywany do wymogów badania.

PRZEWLEKŁA EKSPOZYCJA ŚRODOWISKOWA

W związku z rozwojem przemysłu zwiększa się zanieczyszczenie środowiska, a kadm czy ołów będące pierwiastkami śladowymi to jedne z najbardziej rozpowszechnionych składowych zanieczyszczeń, stanowiące istotny problem dla zdrowia publicznego ze względu na akumulację w ludzkim organizmie. Istnieje niewiele doniesień na temat roli pierwiastków śladowych w etiopatogenezie szpiczaka plazmocytozowego. Kelly i wsp. w badaniu kliniczno-kontrolnym [50] badali zależność między zawartością ołowiu i kadmu w erytrocytach ocenianą w spektrometrii mas a ryzykiem rozwoju chłoniaków nieziarniczych i MM. Wykazano brak istotnych różnic w zakresie median i średnich wartości stężeń Pb i Cd między chorymi a grupą kontrolną. Brakuje natomiast badań dotyczących innych mikroelementów, takich jak nikiel, miedź, cynk.

CHOROBY WSPÓLISTNIEJĄCE

Już w latach 90 XX w. uważano, iż przewlekła stymulacja układu immunologicznego i związana z nią aktywacja limfocytów, obserwowane w chorobach z autoagresji, może wywoływać niekontrolowaną proliferację klonów komórek plazmatycznych i doprowadzić do rozwoju szpiczaka [104]. Jednak istotnie zwiększone ryzyko rozwoju MM udowodniono jedynie w przypadku zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i choroby Addisona i Biermera [98], zwłaszcza w ciągu pierwszego roku od chwili zdiagnozowania niedokrwistości megaloblastycznej [64], a mechanizmy tego zjawiska nie są poznane.

Teoretycznie przewlekła aktywacja komórek układu immunologicznego może doprowadzić do nowotworzenia przez powstawanie mutacji w aktywnie dzielących się komórkach plazmatycznych. Alternatywnie, dysfunkcja układu immunologicznego, obserwowana w chorobach autoimmunologicznych, może ułatwiać złośliwym klonom ucieczkę i utrzymanie się w organizmie [101]. Leczenie chorych z chorobami z autoagresji (m.in. steroidoterapia) także może mieć znaczenie w patogenezie MGUS i MM [77]. Trudność w ocenie wpływu przewlekłej stymulacji antygenowej na rozwój szpiczaka i MGUS wynika z rzadkości występowania i dużej różnorodności chorób autoimmunologicznych [71].

W badaniu szwedzkim wykazano istotnie zwiększone ryzyko rozwoju MM u pacjentów zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C (hepatitis C virus – HCV) [19]. Nie udowodniono jednak zależności między ostrymi lub przewlekłymi chorobami infekcyjnymi a MM [2]. W badaniu kliniczno-kontrolnym w grupie 183 kobiet z rozpoznaniem szpiczakiem plazmocytozowym [65] obserwowano istotnie zwiększone ryzyko MM w przypadku wcześniejszego przewlekłego stosowania insuliny, prednizonu i leków na dnę moczaniową. Redukcję ryzyka odnotowano w przypadku stosowania statyn i estrogenu hormonalnej terapii zastępczej.

WYWIAD RODZINNY

Wyniki badań przemawiają za podwyższonym ryzykiem rozwoju szpiczaka plazmocytozowego u krewnych chorego na MM [3, 52], zwłaszcza w przypadku pokrewieństwa pierwszego stopnia i gdy krewnym tym jest kobieta lub osoba w wieku co najmniej 65 lat w chwili rozpoznania szpiczaka [64]. U osób pochodzenia afroamerykańskiego ryzyko jest większe w porównaniu z populacją rasy kaukaskiej. Zwiększone ryzyko zachorowania na szpiczaka w przypadku dodatniego wywiadu rodzinnego pod kątem chłoniaka Hodgkina (Hodgkin's lymphoma – HL) czyli ziarnicy złośliwej, chłoniaków nieziarniczych (non-Hodgkin lymphoma – NHL) czy białaczki obserwowano jedynie wśród przedstawicieli rasy kaukaskiej, nie wykazano natomiast tej zależności u rasy negroidalnej, co może sugerować wspólne pochodzenie wybranych chłoniaków i białaczek u osób pochodzenia europejskiego i swoistą podatność genetyczną u Afroamerykanów

[114]. W badaniach dowiedziono również nieznacznie zwiększonego ryzyka rozwoju MM w razie występowania w rodzinie nowotworów litych [11, 52].

W badaniu pochodzącym jeszcze z końca lat 90 XX w. zaobserwowano także, iż szpiczak występował częściej u osób z wywiadem choroby degeneracyjnej lub demielinizacyjnej OUN u krewnych pierwszego stopnia [35].

W dotychczas największym badaniu kliniczno-kontrolnym dotyczącym występowania nowotworów hematologicznych i guzów litych, przeprowadzonym w Szwecji w grupie ponad 13 tys. chorych na MM i prawie 38 tys. ich krewnych pierwszego stopnia, wykazano zwiększone ryzyko rozwoju MM, MGUS, ostrej białaczki limfoblastycznej i dowolnego guza litego u krewnych pacjentów chorych na MM [52]. Natomiast według analizy przeprowadzonej w Mayo Clinic [113] ryzyko rozwoju MGUS jest zwiększone u krewnych pierwszego stopnia pacjentów chorych na MGUS lub MM. W badaniu tym przebadano wszystkich krewnych pierwszego stopnia, a to dostarcza ważnych dowodów.

PODŁOŻE GENETYCZNE

Szpiczak plazmocytowy jest chorobą genetycznie heterogenną. Pod koniec XX w., na podstawie pierwotnych zaburzeń cytogenetycznych obserwowanych w klonalnych plazmocytach, wyodrębniono 2 podtypy szpiczaka: hiperdiploidalny (HRD) i niehiperdiploidalny (N-HRD), cechujące się odmiennym przebiegiem klinicznym [100]. Zmiany genetyczne komórki HRD charakteryzują się trisomią chromosomów 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 i/lub 21. Natomiast w komórkach N-HRD są stwierdzane translokacje w obrębie *loci* genów łańcuchów ciężkich immunoglobulin (immunoglobulin heavy chain – IGH), głównie t(4;14), t(6;14), t(11;14), t(14;16) i t(14;20) [27, 76] – występujące prawie w 40% przypadków MM ogółem, a 70% przypadków N-HRD MM [22]. Należy podkreślić, iż w MM większość translokacji dotyczy *locus* IGH w pozycji 14q32. Translokacje te powstają z powodu zaburzeń rekombinacji w czasie procesu przełączania klas immunoglobulin lub somatycznej hipermutacji w komórkach B centrów rozrodczych, co prawdopodobnie jest kluczowe w inicjacji transformacji nowotworowej. Są wykrywalne także w MGUS, co świadczy o pojawianiu się tych nieprawidłowości na wczesnym etapie onkogenezy. Nasilają ekspresję onkogenów MMSET/FGFR3, CCND3, CCND1, c-MAF i MAFB. Powoduje to dysregulację cyklu komórkowego w punkcie kontrolnym G1/S [27, 76].

Wtórne zdarzenia genetyczne, takie jak translokacja obejmująca gen *MYC*, polimorfizm liczby kopii (copy number variation – CNV) czy mutacje somatyczne *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *P53*, występujące z jednakową częstością w HRD i N-HRD [27], przyczyniają się do progresji nowotworu [76].

Poza zmianami genetycznymi podkreśla się także rolę zmian epigenetycznych w rozwoju MM. Metylacja promotora genów *P15INK4b* i *P16INK4a* (geny kodujące inhibitory kinazy zależnej od cykliny) może wyciszać transkrypcję i osłabiać ich funkcje supresyjne, powodując odhamowanie cyklu komórkowego w punkcie G1, a – w konsekwencji – przyczyniając się do rozwoju szpiczaka [117]. Opisywana niedawno hiperfosforylacja pewnych białek, z którymi reagują paraproteiny (białko monoklonalne wytwarzane przez komórki szpiczakowe; paratargs), dziedziczona w sposób autosomalny dominujący, przez stymulację odpowiedzi immunologicznej może doprowadzić do transformacji nowotworowej komórek plazmatycznych [51]. Częstsze występowanie jednego z tych białek – paratarg7 (pP-7) – stwierdzono u osób z MM/MGUS [30, 31]. Ponadto, białka te częściej wykazywano w populacji Afroamerykanów. Hiperfosforylacja wspomnianych protein może leżeć u podstaw patogenezy MGUS i/lub MM [32].

Przedstawione są wyniki badań, w których opisywano przypadki rodzinnego występowania MM, MGUS, amyloidozy AL, makroglobulinemii Waldenströma [74, 75]. Nie obserwowano typowego schematu dziedziczenia mendelowskiego, prawdopodobnie w związku ze złożoną genetyczną podstawą fenotypu. Następne zachorowania były diagnozowane we wcześniejszym wieku w młodszych pokoleniach. Jednak opisywaną antycypację należy interpretować z ostrożnością ze względu na niejednorodny obraz kliniczny [51]. Pojawiły się też doniesienia, iż rodzinny szpiczak nie różni się wiekiem w chwili diagnozy względem sporadycznego MM [64], zatem wymaga to dalszej weryfikacji. W ostatniej dekadzie badania asocjacyjne całego genomu (genome-wide association studies – GWAS), umożliwiające genotypowanie polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (single nucleotide polymorphism – SNP), stały się dobrym narzędziem wykorzystywanym na szeroką skalę w badaniach genetycznych. Za pomocą tej techniki wyodrębniono 7 potencjalnych *loci* podatności genetycznej na szpiczaka: 3p22.1 (rs1052501, *ULK4*), 7p15.3 (rs4487645, w pobliżu *DNAH11* i *CDCA7L*), 2p23.3 (rs6746082, w pobliżu *DNMT3A* i *DTNB*), 3q26.2 (rs10936599, w pobliżu *MYNN* i *TERC*), 6p21.33 (rs2285803 w *PSORS1C2*), 17p11.2 (rs4273077 w *TNFRSF13B*) oraz 22q13.1 (rs877529 w *CBX7*), jednak rola funkcjonalna każdego z tych kandydujących genów nadal pozostaje niewyjaśniona.

Niektóre z opisanych wyżej nieprawidłowości genetycznych – t(4;14), t(14;16), t(14;20), niehiperdiploidalny kariotyp nowotworowych plazmocytołów – według wytycznych Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (International Myeloma Working Group – IMWG) są zaliczane do wysokiego ryzyka cytogenetycznego [102], zatem mają wartość prognostyczną i determinują postępowanie terapeutyczne. Dzięki stałemu rozwojowi biologii molekularnej są poszukiwane inne markery genetyczne potencjalnie istotne z punktu widzenia diagnostyki i leczenia chorych ze szpiczakiem.

MIKROŚRODOWISKO SZPIKU KOSTNEGO

Patogeneza szpiczaka plazmocytozowego wiąże się z oddziaływaniem wielu różnorodnych cząsteczek chemicznych (cytokin, czynników wzrostu, cząsteczek adhezyjnych), umożliwiających interakcję między komórkami szpiczaka a mikrośrodowiskiem szpiku kostnego (ryc. 2), w wyniku czego dochodzi do aktywacji antyapoptotycznych szlaków sygnalizacyjnych, nasilenia osteolizy i angiogenezy [45]. Najważniejsze cytokiny to: IL-1 β , IL-3, IL-6, HGF, TNF- α i TNF- β , VEGF oraz makrofagowe białko zapalne 1 α (MIP1- α). Warto podkreślić, iż cytokiny i cząsteczki adhezyjne związane z rozwojem szpiczaka plazmocytozowego tworzą pętlę sprzężenia zwrotnego między nasileniem resorpcji kości a wzrostem nowotworu [45].

Komórki śródbłonna z podścieliska szpiku kostnego u pacjentów z rozpoznaniem szpiczakiem wykazują nadmierną ekspresję czynników proangiogennych (VEGF, FGF-2, Ang-2, Tie-2) i ich receptorów (VEGFR-2, FGF-2R-2), co zwiększa aktywność angiogenną. Ponadto, cechują się wzmożoną syntezą różnorodnych chemokin (CXCL), dla których wykazano ekspresję swoistych receptorów na komórkach szpiczaka [80]. Interakcje parakryjne z udziałem tych chemokin mają znaczenie w indukowaniu proliferacji, chemotaksji i rozprzestrzenianiu się nowotworowych plazmocytozów [89]. W wyizolowanych od pacjentów z MM jednojądrzastych komórkach szpiku wykazano większą reprezentację linii monocytów (CD14+/CD68+) w porównaniu z pacjentami w nieaktywnym stadium choroby (tzn. z całkowitą/częściową remisją) i pacjentów z MGUS. Stwierdzono, iż w aktywnej fazie MM (czyli w chwili rozpoznania, nawrotu lub w fazie odpornej na leczenie) makrofagi przyczyniają się do neowaskularyzacji w postaci waskulogenezy [95]. Zarówno w MM jak i MGUS zaobserwowano także korelację między nasileniem procesu angiogenezy w szpiku kostnym a liczbą mastocytów [85]. U chorych na MM Frassanito i wsp. [23] uwidocznili w szpiku kostnym istotne zwiększenie odsetka fibroblastów sprzyjających – w wyniku sekrecji cytokin i bezpośredniego kontaktu międzykomórkowego – chemotaksji, adhezji, proliferacji i rozwojowi oporności na apoptozę komórek MM. Osteoklasty wydzielają osteopontynę (OPN), która działa synergistycznie z VEGF w komórkach szpiczaka i odgrywa niezwykle istotną rolę w angiogenezie, a razem z IL-6 nasila wzrost plazmocytozów MM [107].

Poznanie roli mikrośrodowiska szpiku kostnego w rozwoju i progresji szpiczaka umożliwiło stworzenie nowych terapii ukierunkowanych na określone białka i szlaki sygnałowe, wydłużając przeżycie pacjentów z MM.

OBJAWY KLINICZNE

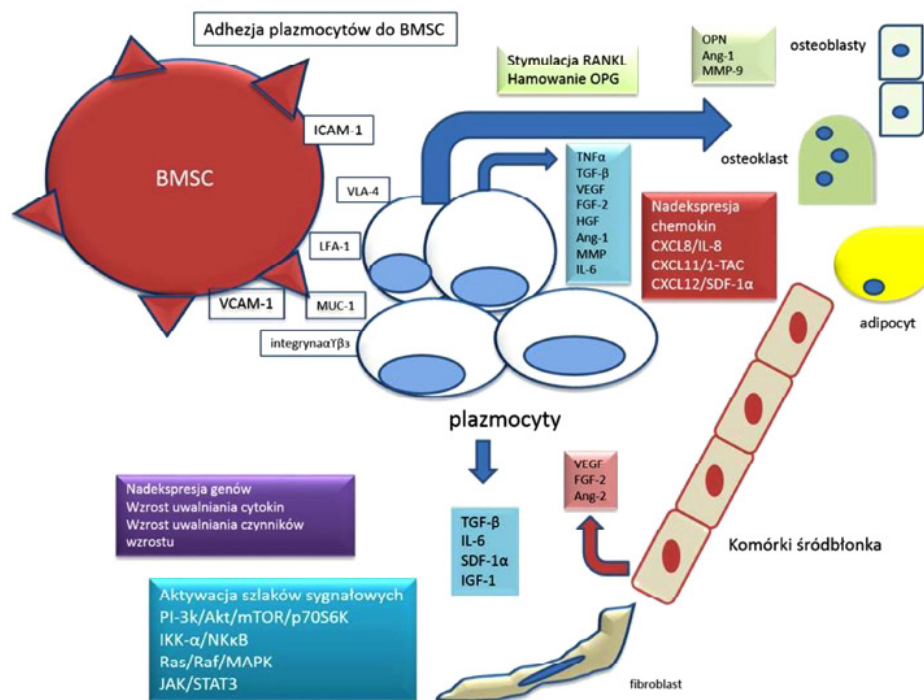
Objawy kliniczne szpiczaka plazmocytozowego zależą od kilku czynników: rozrostu komórek nowotworowych w szpiku kostnym, wytwarzania białka monoklonalnego

oraz działania różnorodnych cytokin obecnych w mikrośrodowisku szpiku [17]. Niedawno IMWG zaktualizowała definicję uszkodzenia narządowego w przebiegu MM (akronim SLiM CRAB) (tabela 1). Do postawienia rozpoznania jest konieczne stwierdzenie obecności co najmniej jednego z wymienionych objawów wynikającego z klonalnego rozrostu plazmocytozów [18].

Przyczyny zróżnicowania powikłań narządowych w przebiegu szpiczaka plazmocytozowego oraz obrazu klinicznego choroby są nadal niedokładnie poznane. Na podstawie przeprowadzonych dotychczas badań można natomiast wyciągnąć kilka istotnych wniosków. Niedokrwiłość występuje rzadziej u pacjentów, których krewni mieli zdiagnozowaną chorobę hematologiczną, w porównaniu z pacjentami z ujemnym wywiadem rodzinnym. Odmienne – hiperkalcemia i zmiany lityczne kośćca obserwowano częściej u MM z dodatnim wywiadem, jednak bez istotności statystycznej [114]. U pacjentów z młodziej grupie wiekowej (21-40 lat) stwierdzono częstsze występowanie zmian litycznych oraz nieprawidłowości cytogenetycznych wysokiego ryzyka del(17p), t(4;14), rzadziej natomiast podwyższoną aktywność LDH w porównaniu z wynikami pacjentów ze starszej grupy wiekowej (41-60 lat) [47]. W rozwoju skórnej postaci MM pewną rolę mogą odgrywać powtarzalne iniekcje i zabiegi chirurgiczne [26], a objawy pojawiają się zwykle w końcowych stadiach choroby i dotyczą głównie szpiczaka IgA [48]. Porównując przebieg szpiczaka mono- i biklonalnego, stwierdzono brak istotnych różnic w występowaniu niedokrwiłości, uszkodzenia nerek, hiperkalcemii, zmian litycznych w układzie kostnym [46]. Biklonalność MGUS nie wiąże się także z szybszą progresją do MM [83].

Terpos i wsp. [108] donieśli o istnieniu zależności między poziomem makrofagowego białka zapalnego 1 α (MIP1- α) w surowicy a nasileniem zmian kostnych, poziomem markerów resorpcji kości oraz poziomem liganda receptora aktywatora czynnika jądrowego κ B (RANKL). Białko MIP1- α indukuje tworzenie osteoklastów niezależnie od RANK, nasila indukującą osteoklasty aktywność RANKL i IL-6 [37] oraz – pośrednio przez aktywację szlaku AKT/PKB i MAPK – wpływa na komórkowe szlaki sygnalizacyjne związane z przetrwaniem, wzrostem i migracją komórek szpiczakowych [70]. Kaiser i wsp. [49] wykazali korelację między stężeniem białka Dickkopf-1 (Dkk1), związanym ze szlakiem Wnt, uczestniczącym w rozwoju szpiczaka i patofizjologii kości, a skalą litycznych zmian kostnych. Trudno wyjaśnić natomiast brak gojenia się zmian litycznych w przebiegu MM u pacjentów z remisją hematologiczną. Być może długotrwałe zmiany w mikrośrodowisku szpiku kostnego hamują zdolność prekursorów osteoblastów do zróżnicowania, nawet bez obecności w nim komórek szpiczakowych.

Na podstawie wyników przeprowadzonych dotychczas badań można stwierdzić, iż prawdopodobnie ekspozycja środowiskowa modyfikuje genetyczną predyspozycję do choroby [56]. Spośród analizowanych sfer, w których



Ryc. 2. Mikrośrodowisko szpiku i wzajemne interakcje komórek istotne dla rozwoju i progresji MM; źródło: [45]

Tabela 1. Zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytoowym (SLiM CRAB)

C (Calcium) – wapń	Skorygowane stężenie wapnia w surowicy >0,25 mmol/l (>1mg/dl) powyżej górnej granicy wartości referencyjnej lub >2,75 mmol/l (>11mg/dl)
R (Renal insufficiency) – niewydolność nerek	Stężenie kreatyniny w surowicy >177 mmol/l (>2 mg/dl) lub klirens kreatyniny <40 ml/min (mierzony lub wyliczony)
A (Anemia) – niedokrwistość	Stężenie hemoglobiny 2 g/dl poniżej dolnej wartości referencyjnej lub <10 g/dl
B (Bones) – kości	Jedno lub więcej ognisko osteolityczne w klasycznym badaniu radiologicznym, tomografii komputerowej (TK) lub badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej (PET-TK)
S (Sixty) – 60	Odsetek klonalnych plazmocytołów w szpiku lub biopsji tkankowej co najmniej 60%
Li (Light chains) – łańcuchy lekkie	Stosunek stężenia klonalnych do nieklonalnych (involved/uninvolved) wolnych łańcuchów lekkich w surowicy oceniany metodą opartą o przeciwciała poliklonalne (Binding Site, UK) co najmniej 100, przy czym stężenie łańcucha klonalnego w surowicy (involved) wynosi co najmniej 100 mg/l
M (Magnetic resonance) – tomografia rezonansu magnetycznego	Obecność co najmniej dwóch ogniskowych nacieków w badaniu rezonansu kośćca (whole body STIR) o wymiarze co najmniej 5 mm każdy

Źródło: [18]

poszukiwano czynników ryzyka rozwoju MM, istotne znaczenie ma styl życia (nadwaga, otyłość), narażenie zawodowe (rolnicy, strażacy, fryzjerzy), choroby współistniejące (ZZSK, choroba Addisona i Biermera), przyjmowane leki (insulinoterapia, steroidoterapia), wywiad rodzinny (MM u krewnych pierwszego stopnia). Ostatecznie główne przemiany inicjujące onkogenę zachodzą na poziomie molekularnym i znajdują odzwier-

iedlenie w zaburzeniach funkcjonowania mikrośrodowiska szpiku kostnego. Intensywny rozwój biologii molekularnej stwarza nadzieję na znalezienie punktów uchwytu dla nowych metod diagnostycznych i nowych terapii, głównie z użyciem narzędzi inżynierii genetycznej i immunologii, a w dalszej przyszłości – na leczenie personalizowane.

PIŚMIENICTWO

- [1] Acquavella J.F., Alexander B.H., Mandel J.S., Burns C.J., Gustin C.: Exposure misclassification in studies of agricultural pesticides: Insights from biomonitoring. *Epidemiology*, 2006; 17: 69-74
- [2] Alexander D.D., Mink P.J., Adami H.O., Cole P., Mandel J.S., Oken M.M., Trichopoulos D.: Multiple myeloma: A review of the epidemiologic literature. *Int. J. Cancer*, 2007; 120 (Suppl. 12): 40-61
- [3] Altieri A., Chen B., Bermejo J.L., Castro F., Hemminki K.: Familial risks and temporal incidence trends of multiple myeloma. *Eur. J. Cancer*, 2006; 42: 1661-1670
- [4] Andreotti G., Birmann B., De Roos A.J., Spinelli J., Cozen W., Camp N.J., Moysich K., Chiu B., Steplowski E., Krzystan J., Boffetta P., Benhaim-Luzon V., Brennan P., de Sanjosé S., Costas L. i wsp.: A pooled analysis of alcohol consumption and risk of multiple myeloma in the International Multiple Myeloma Consortium. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2013; 22: 1620-1627
- [5] Baris D., Garrity T.J., Telles J.L., Heineman E.F., Olshan A., Zahm S.H.: Cohort mortality study of Philadelphia firefighters. *Am. J. Ind. Med.*, 2001; 39: 463-476
- [6] Baris D., Silverman D.T., Brown L.M., Swanson G.M., Hayes R.B., Schwartz A.G., Liff J.M., Schoenberg J.B., Pottern L.M., Greenberg R.S., Stewart P.A.: Occupation, pesticide exposure and risk of multiple myeloma. *Scand. J. Work Environ. Health*, 2004; 30: 215-222
- [7] Boffetta P., Dosemeci M., Gridley G., Bath H., Moradi T., Silverman D.: Occupational exposure to diesel engine emissions and risk of cancer in Swedish men and women. *Cancer Causes Control*, 2001; 12: 365-374
- [8] Boffetta P., van der Hel O., Krickler A., Nieters A., de Sanjosé S., Maynadié M., Cocco P.L., Staines A., Becker N., Font R., 't Mannetje A., Goumas C., Brennan P.: Exposure to ultraviolet radiation and risk of malignant lymphoma and multiple myeloma - a multicentre European case-control study. *Int. J. Epidemiol.*, 2008; 37: 1080-1094
- [9] Boissy P., Andersen T.L., Abdallah B.M., Kassem M., Plesner T., Delaissé J.M.: Resveratrol inhibits myeloma cell growth, prevents osteoclast formation, and promotes osteoblast differentiation. *Cancer Res.*, 2005; 65: 9943-9952
- [10] Brown L.M., Gridley G., Pottern L.M., Baris D., Swanson C.A., Silverman D.T., Hayes R.B., Greenberg R.S., Swanson G.M., Schoenberg J.B., Schwartz A.G., Fraumeni J.F.Jr.: Diet and nutrition as risk factors for multiple myeloma among blacks and whites in the United States. *Cancer Causes Control*, 2001; 12: 117-125
- [11] Camp N.J., Werner T.L., Cannon-Albright L.A.: Familial myeloma. *N. Engl. J. Med.*, 2008; 359: 1734-1735
- [12] Chang E.T., Canchola A.J., Cockburn M., Lu Y., Wang S.S., Bernstein L., Clarke C.A., Horn-Ross P.L.: Adulthood residential ultraviolet radiation, sun sensitivity, dietary vitamin D, and risk of lymphoid malignancies in the California Teachers Study. *Blood*, 2011; 118: 1591-1599
- [13] Chang S.H., Luo S., Thomas T.S., O'Brian K.K., Colditz G.A., Carlsson N.P., Carson K.R.: Obesity and the transformation of monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma: A population-based cohort study. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2017; 109: djw264
- [14] Dalamaga M., Karmaniolas K., Panagiotou A., Hsi A., Chamberland J., Dimas C., Lekka A., Mantzoros C.S.: Low circulating adiponectin and resistin, but not leptin, levels are associated with multiple myeloma risk: a case-control study. *Cancer Causes Control*, 2009; 20: 193-199
- [15] Davidson J., Rotondo D., Rizzo M.T., Leaver H.A.: Therapeutic implications of disorders of cell death signalling: membranes, micro-environment, and eicosanoid and docosanoid metabolism. *Br. J. Pharmacol.*, 2012; 166: 1193-1210
- [16] Díaz L.E., Montero A., González-Gross M., Vallejo A.I., Romeo J., Marcos A.: Influence of alcohol consumption on immunological status: a review. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2002; 56 (Suppl. 3): S50-S53
- [17] Dmoszyńska, A, Giannopoulos K. (red.): Szpiczak plazmocytowy i inne dyskrazje plazmocytowe. Czelej, 2015
- [18] Dmoszyńska A., Usnarska-Zubkiewicz L., Walewski J., Lech-Marañda E., Walter-Croneck A., Pierkowska-Grela B., Charliński G., Jędrzejczak W.W., Małkowski B., Jamrozik K., Druzd-Sitek A., Dytfeld D., Komarnicki M., Robak T., Jurczynszyn A. i wsp.: Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskracji plazmocytowych na rok 2017. *Acta Haematol. Pol.*, 2017; 48: 55-103
- [19] Duberg A.S., Nordström M., Törner A., Reichard O., Strauss R., Janzon R., Bäck E., Ekdahl K.: Non-Hodgkin's lymphoma and other nonhepatic malignancies in Swedish patients with hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 2005; 41: 652-659
- [20] Ferlin M., Noraz N., Hertogh C., Brochier J., Taylor N., Klein B.: Insulin-like growth factor induces the survival and proliferation of myeloma cells through an interleukin-6-independent transduction pathway. *Br. J. Haematol.*, 2000; 111: 626-634
- [21] Figgs L.W., Holland N.T., Rothmann N., Zahm S.H., Tarone R.E., Hill R., Vogt R.F., Smith M.T., Boysen C.D., Holmes F.F., VanDyck K., Blair A.: Increased lymphocyte replicative index following 2,4-dichlorophenoxyacetic acid herbicide exposure. *Cancer Causes Control*, 2000; 11: 373-380
- [22] Fonseca R., Debes-Marun C.S., Picken E.B., Dewald G.W., Bryant S.C., Winkler J.M., Blood E., Oken M.M., Santana-Dávila R., González-Paz N., Kyle R.A., Gertz M.A., Dispenziera A., Lacy M.Q., Greipp P.R.: The recurrent IgH translocations are highly associated with nonhyperdiploid variant multiple myeloma. *Blood*, 2003; 102: 2562-2567
- [23] Frassanito M.A., Rao L., Moschetta M., Ria R., Di Marzo L., De Luisi A., Racanelli V., Catacchio I., Berardi S., Basile A., Menu E., Ruggieri S., Nico B., Ribatti D., Fumarulo R. i wsp.: Bone marrow fibroblasts parallel multiple myeloma progression in patients and mice: *in vitro* and *in vivo* studies. *Leukemia*, 2014; 28: 904-916
- [24] Fritschi L., Ambrosini G.L., Kliewer E.V., Johnson K.C.; Canadian Cancer Registries Epidemiologic Research Group: Dietary fish intake and risk of leukaemia, multiple myeloma, and non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2004; 13: 532-537
- [25] Fritschi L., Glass D.C., Heyworth J.S., Aronson K., Girschik J., Boyle T., Grundy A., Erren T.C.: Hypotheses for mechanisms linking shiftwork and cancer. *Med. Hypotheses*, 2011; 77: 430-436
- [26] Gaba R.C., Kenny J.P., Gundavaram P., Katz J.R., Escuadro L.R., Gaitonde S.: Subcutaneous plasmacytoma metastasis precipitated by tunneled central venous catheter insertion. *Case Rep. Oncol.*, 2011; 4: 315-322
- [27] Gabrea A., Bergsagel P.L., Kuehl W.M.: Distinguishing primary and secondary translocations in multiple myeloma. *DNA Repair*, 2006; 5: 1225-1233
- [28] Garcia-Bates T.M., Bernstein S.H., Phipps R.P.: Peroxisome proliferator-activated receptor γ overexpression suppresses growth and induces apoptosis in human multiple myeloma cells. *Clin. Cancer Res.*, 2008; 14: 6414-6425
- [29] Ghafari M., Cheraghi Z., Doosti-Irani A.: Occupational risk factors among Iranian farmworkers: a review of the available evidence. *Epidemiol. Health*, 2017; 39: e2017027
- [30] Grass S., Iida S., Wikowicz A., Preuss K.D., Inagaki A., Shimizu K., Ziepert M., Ueda R., Pfreundschuh M.: Risk of Japanese carriers of hyperphosphorylated paratarg-7, the first autosomal-dominantly inherited risk factor for hematological neoplasms, to develop monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Cancer Sci.*, 2011; 102: 565-568
- [31] Grass S., Preuss K.D., Ahlgrim M., Fadle N., Regitz E., Pfoehler C.,

- Murawski N., Pfreundschuh M.: Association of a dominantly inherited hyperphosphorylated paraprotein target with sporadic and familial multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance: a case; control study. *Lancet Oncol.*, 2009; 10: 950-956
- [32] Grass S., Preuss K.D., Thome S., Weisenburger D.D., Witt V., Lynch J., Zettl F., Trümper L., Fadler N., Regitz E., Lynch H., Pfreundschuh M.: Paraproteins of familial MGUS/multiple myeloma target family-typical antigens: hyperphosphorylation of autoantigens is a consistent finding in familial and sporadic MGUS/MM. *Blood*, 2011; 118: 635-637
- [33] Greenberg A.J., Rajkumar S.V., Vachon C.M.: Familial monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: epidemiology, risk factors, and biological characteristics. *Blood*, 2012; 119: 5359-5366
- [34] Greene E.R., Huang S., Serhan C.N., Panigrahy D.: Regulation of inflammation in cancer by eicosanoids. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, 2011; 96: 27-36
- [35] Grufferman S., Cohen H.J., Delzell E.S., Morrison M.C., Schold S.C.Jr., Moore J.O.: Familial aggregation of multiple myeloma and central nervous system diseases. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 1989; 37: 303-309
- [36] Hakansson N., Floderus B., Gustavsson P., Johansen C., Olsen J.H.: Cancer incidence and magnetic field exposure in industries using resistance welding in Sweden. *Occup. Environ. Med.*, 2002; 59: 481-486
- [37] Han J.H., Choi S.J., Kurihara N., Koide M., Oba Y., Roodman G.D.: Macrophage inflammatory protein-1 α is an osteoclastogenic factor in myeloma that is independent of receptor activator of nuclear factor κ B ligand. *Blood*, 2001; 97: 3349-3353
- [38] Heinen M.M., Verhage B.A., Schouten L.J., Goldbohm R.A., Schouten H.C., van den Brandt P.A.: Alcohol consumption and risk of lymphoid and myeloid neoplasms: Results of the Netherlands cohort study. *Int. J. Cancer*, 2013; 133: 1701-1712
- [39] Hsu D.C., Wilkenfeld P., Joshua D.E.: Multiple myeloma. *BMJ*, 2012; 344: d7953
- [40] International Agency for Research in Cancer: Occupational exposures of hairdressers and barbers and personal use of hair colourants. *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.*, 1993; 57: 43-118
- [41] Iwanaga M., Tagawa M., Tsukasaki K., Kamihira S., Tomonaga M.: Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: Study of 52,802 persons in Nagasaki City, Japan. *Mayo Clin. Proc.*, 2007; 82: 1474-1479
- [42] Jochem C., Leitzmann M.F., Keimling M., Schmid D., Behrens G.: Physical activity in relation to risk of hematologic cancers: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2014; 23: 833-846
- [43] Jurczyszyn A., Czepiel J., Gdula-Argasińska J., Czapkiewicz A., Biesiada G., Drózd M., Perucki W., Castillo J.J.: Erythrocyte membrane fatty acids in multiple myeloma patients. *Leuk. Res.*, 2017; 38: 1260-1265
- [44] Jurczyszyn A., Czepiel J., Gdula-Argasińska J., Paško P., Czapkiewicz A., Librowski T., Perucki W., Butrym A., Castillo J.J., Skotnicki A.B.: Plasma fatty acid profile in multiple myeloma patients. *Leuk. Res.*, 2014; 39: 400-405
- [45] Jurczyszyn A., Gdula-Argasińska J., Kosmaczewska A., Skotnicki A.B.: Rola mikrośrodowiska szpiku kostnego w patogenie szpiczaka plazmocytoowego. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2015; 69: 521-533
- [46] Jurczyszyn A., Gozzetti A., Gdula-Argasińska J., Czepiel J., Vij R., Fiala M., Valls D.J., Mądry K., Waszczuk-Gajda A., Grosicki S., Barchnicka A., Crusoe E., Hungria V., Gentile M., Mele G. i wsp.: Similar survival outcomes in patients with biclonal versus monoclonal myeloma: a multi-institutional matched case-control study. *Ann. Hematol.*, 2017; 96: 1693-1698
- [47] Jurczyszyn A., Nahi H., Avivi I., Gozzetti A., Niesvizky R., Yadlapati S., Jayabalan D.S., Robak P., Pika T., Andersen K.T., Rasche L., Mądry K., Waszczuk D., Rażny M., Usnarska-Zubkiewicz L. i wsp.: Characteristics and outcomes of patients with multiple myeloma aged 21-40 years versus 41-60 years: a multi-institutional case-control study. *Br. J. Haematol.*, 2016; 175: 884-891
- [48] Jurczyszyn A., Olszewska-Szopa M.: Nietypowe objawy kliniczne szpiczaka plazmocytoowego. *Acta Haematol. Pol.*, 2017; 48: 189-194
- [49] Kaiser M., Mieth M., Liebisch P., Oberländer R., Rademacher J., Jakob C., Kleeberg L., Fleissner C., Braendle E., Peters M., Stover D., Sezer O., Heider U.: Serum concentrations of DKK-1 correlate with the extent of bone disease in patients with multiple myeloma. *Eur. J. Haematol.*, 2008; 80: 490-494
- [50] Kelly R.S., Lundh T., Porta M., Bergdahl I.A., Palli D., Johansson A.S., Botsivali M., Vineis P., Vermeulen R., Kyrtopoulos S.A., Chadeau-Hyam M., EnviroGenoMarkersProject Consortium: Blood erythrocyte concentrations of cadmium and lead and the risk of B-cell non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma: A nested case-control study. *PLoS One*, 2013; 8: e81892
- [51] Koura D.T., Langston A.A.: Inherited predisposition to multiple myeloma. *Ther. Adv. Hematol.*, 2013; 4: 291-297
- [52] Kristinsson S.Y., Björkholm M., Goldin L.R., Blimark C., Mellqvist U.H., Wahlin A., Turesson I., Landgren O.: Patterns of hematologic malignancies and solid tumors among 37,838 first-degree relatives of 13,896 patients with multiple myeloma in Sweden. *Int. J. Cancer*, 2009; 125: 2147-2150
- [53] Kröger J., Zietemann V., Enzenbach C., Weikert C., Jansen E.H., Döring F., Joost H.G., Boeving H., Schulze M.B.: Erythrocyte membrane phospholipid fatty acids, desaturase activity, and dietary fatty acids in relation to risk of type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2011; 93: 127-142
- [54] Kumar S.K., Rajkumar S.V., Dispenzieri A., Lacy M.Q., Hayman S.R., Buadi F.K., Zeldenrust S.R., Dingli D., Russell S.J., Lust J.A., Greipp P.R., Kyle R.A., Gertz M.A.: Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*, 2008; 111: 2516-2520
- [55] Kyle R.A., Rajkumar S.V.: Multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.*, 2004; 351: 1860-1873
- [56] Kyle R.A., Rajkumar S.V.: Epidemiology of the plasma-cell disorders. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.*, 2007; 20: 637-664
- [57] Kyle R.A., Rajkumar S.V.: Monoclonal gammopathies of undetermined significance: a review. *Immunol. Rev.*, 2003; 194: 112-139
- [58] Kyle R.A., Rajkumar S.V.: Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br. J. Haematol.*, 2006; 134: 573-589
- [59] Kyle R.A., Therneau T.M., Rajkumar S.V., Larson D.R., Plevak M.F., Offord J.R., Dispenzieri A., Katzmann J.A., Melton L.J.3rd.: Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N. Engl. J. Med.*, 2006; 354: 1362-1369
- [60] Kyle R.A., Therneau T.M., Rajkumar S.V., Offord J.R., Larson D.R., Plevak M.F., Melton L.J.3rd.: A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N. Engl. J. Med.*, 2002; 346: 564-569
- [61] Landgren O., Gridley G., Turesson I., Caporaso N.E., Goldin L.R., Baris D., Fears T.R., Hoover R.N., Linet M.S.: Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. *Blood*, 2006; 107: 904-906
- [62] Landgren O., Katzmann J.A., Hsing A.W., Pfeiffer R.M., Kyle R.A., Yeboah E.D., Biritwum R.B., Tettey Y., Adjei A.A., Larson D.R., Dispenzieri A., Melton L.J.3rd., Goldin L.R., McMaster M.L., Caporaso N.E., Rajkumar S.V.: Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance among men in Ghana. *Mayo Clin. Proc.*, 2007; 82: 1468-1473
- [63] Landgren O., Kyle R.A., Pfeiffer R.M., Katzmann J.A., Caporaso N.E., Hayes R.B., Dispenzieri A., Kumar S., Clark R.J., Baris D., Hoover R., Rajkumar S.V.: Monoclonal gammopathy of undetermined sig-

nificance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*, 2009; 113: 5412-5417

[64] Landgren O., Linet M.S., McMaster M.L., Gridley G., Hemminki K., Goldin L.R.: Familial characteristics of autoimmune and hematologic disorders in 8,406 multiple myeloma patients: A population-based case-control study. *Int. J. Cancer*, 2006; 118: 3095-3098

[65] Landgren O., Zhang Y., Zahm S.H., Inskip P., Zheng T., Baris D.: Risk of multiple myeloma following medication use and medical conditions: A case-control study in Connecticut women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2006; 15: 2342-2347

[66] Lands B.: Consequences of essential fatty acids. *Nutrients*, 2012; 4: 1338-1357

[67] Lauta V.M.: A review of the cytokine network in multiple myeloma: Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. *Cancer*, 2003; 97: 2440-2452

[68] Lee W.J., Baris D., Järholm B., Silverman D.T., Bergdahl I.A., Blair A.: Multiple myeloma and diesel and other occupational exposures in Swedish construction workers. *Int. J. Cancer*, 2003; 107: 134-138

[69] LeMasters G.K., Genaidy A.M., Succop P., Deddens J., Sobeih T., Barriera-Viruet H., Dunning K., Lockett J.: Cancer risk among firefighters: A review and meta-analysis of 32 studies. *J. Occup. Environ. Med.*, 2006; 48: 1189-1202

[70] Lentzsch S., Gries M., Janz M., Bargou R., Dörken B., Mapara M.Y.: Macrophage inflammatory protein 1-alpha (MIP-1 α) triggers migration and signaling cascades mediating survival and proliferation in multiple myeloma (MM) cells. *Blood*, 2003; 101: 3568-3573

[71] Lindqvist E.K., Goldin L.R., Landgren O., Blimark C., Mellqvist U.H., Turesson I., Wahlin A., Björkholm M., Kristinsson S.Y.: Personal and family history of immune-related conditions increase the risk of plasma cell disorders: a population-based study. *Blood*, 2011; 118: 6284-6291

[72] Linet M.S., Freedman D.M., Mohan A.K., Doody M.M., Ron E., Mabuchi K., Alexander B.H., Sigurdson A., Hauptmann M.: Incidence of haematopoietic malignancies in US radiologic technologists. *Occup. Environ. Med.*, 2005; 62: 861-867

[73] Liwing J., Uttervall K., Lund J., Aldrin A., Blimark C., Carlson K., Enestig J., Flogegård M., Forsberg K., Gruber A., Kviile H.H., Johansson P., Lauri B., Mellqvist U.H., Swedin A. i wsp.: Improved survival in myeloma patients: starting to close in on the gap between elderly patients and a matched normal population. *Br. J. Haematol.*, 2014; 164: 684-693

[74] Lynch H.T., Thomé S.D.: Familial multiple myeloma. *Blood*, 2009; 114: 749-750

[75] Lynch H.T., Watson P., Tarantolo S., Wiernik P.H., Quinn-Laquer B., Isgur Bergsagel K., Huiart L., Olopade O.I., Sobol H., Sanger W., Hogg D., Weisenburger D.: Phenotypic heterogeneity in multiple myeloma families. *J. Clin. Oncol.*, 2005; 23: 685-693

[76] Manier S., Salem K., Glavey S.V., Roccaro A.M., Ghobrial I.M.: Genomic aberrations in multiple myeloma. *Cancer Treat. Res.*, 2016; 169: 23-34

[77] McShane C.M., Murray L.J., Landgren O., O'Rourke M.A., Korde N., Kunzmann A.T., Ismail M.R., Anderson L.A.: Prior autoimmune disease and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: A systematic review. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2014; 23: 332-342

[78] Mester B., Nieters A., Deeg E., Elsner G., Becker N., Seidler A.: Occupation and malignant lymphoma: a population based case control study in Germany. *Occup. Environ. Med.*, 2006; 63: 17-26

[79] Miller A.: World Trade Center multiple myeloma: Police responders only? *J. Occup. Environ. Med.*, 2009; 51: 1357

[80] Mitsiades C.S., Mitsiades N.S., Munshi N.C., Richardson P.G., Anderson K.C.: The role of the bone microenvironment in the pathophysiology and therapeutic management of multiple myeloma: In-

terplay of growth factors, their receptors and stromal interactions. *Eur. J. Cancer*, 2006; 42: 1564-1573

[81] Moline J.M., Herbert R., Crowley L., Troy K., Hodgman E., Shukla G., Udasin I., Luft B., Wallenstein S., Landrigan P., Savitz D.A.: Multiple myeloma in World Trade Center responders: A case series. *J. Occup. Environ. Med.*, 2009; 51: 896-902

[82] Mols F., Oerlemans S., Vos A.H., Koster A., Verelst S., Sonneveld P., van de Poll-Franse L.V.: Health-related quality of life and disease-specific complaints among multiple myeloma patients up to 10 yr after diagnosis: results from a population-based study using the PROFILES registry. *Eur. J. Haematol.*, 2012; 89: 311-319

[83] Mullikin T.C., Rajkumar S.V., Dispenzieri A., Buadi F.K., Lacy M.Q., Lin Y., Dingli D., Go R.S., Hayman S.R., Zeldenrust S.R., Russell S.J., Lust J.A., Leung N., Kapoor P., Kyle R.A. i wsp.: Clinical characteristics and outcomes in biclonal gammopathies. *Am. J. Hematol.*, 2016; 91: 473-475

[84] Neriishi K., Nakashima E., Suzuki G.: Monoclonal gammopathy of undetermined significance in atomic bomb survivors: incidence and transformation to multiple myeloma. *Br. J. Haematol.*, 2003; 121: 405-410

[85] Nico B., Mangieri D., Crivellato E., Vacca A., Ribatti D.: Mast cells contribute to vasculogenic mimicry in multiple myeloma. *Stem Cells Dev.*, 2008; 17: 19-22

[86] Norval M., McLoone P., Lesiak A., Narbutt J.: The effect of chronic ultraviolet radiation on the human immune system. *Photochem. Photobiol.*, 2008; 84: 19-28

[87] Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P.: Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J. Clin.*, 2005; 55: 74-108

[88] Patel P.S., Sharp S.J., Jansen E., Luben R.N., Khaw K.T., Wareham N.J., Frouhi N.G.: Fatty acids measured in plasma and erythrocyte-membrane phospholipids and derived by food-frequency questionnaire and the risk of new-onset type 2 diabetes: a pilot study in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Norfolk cohort. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2010; 92: 1214-1222

[89] Pellegrino A., Ria R., Di Pietro G., Cirulli T., Surico G., Pennisi A., Morabito F., Ribatti D., Vacca A.: Bone marrow endothelial cells in multiple myeloma secrete CXC-chemokines that mediate interactions with plasma cells. *Br. J. Haematol.*, 2005; 129: 248-256

[90] Perrotta C., Staines A., Cocco P.: Multiple myeloma and farming. A systematic review of 30 years of research. Where next? *J. Occup. Med. Toxicol.*, 2008; 3: 27

[91] Psaltopoulou T., Sergentanis T.N., Kanellias N., Kanavidis P., Terpos E., Dimopoulos M.A.: Tobacco smoking and risk of multiple myeloma: A meta-analysis of 40 observational studies. *Int. J. Cancer*, 2013; 132: 2413-2431

[92] Rajkumar S.V.: Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.*, 2016; 91: 719-734

[93] Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A., Blade J., Merlini G., Mateos M.V., Kumar S., Hillengass J., Kastritis E., Richardson P., Landgren O., Paiva B., Dispenzieri A., Weiss B., LeLeu X. i wsp.: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.*, 2014; 15: e538-e548

[94] Rota M., Porta L., Pelucchi C., Negri E., Bagnardi V., Bellocchio R., Corrao G., Boffetta P., La Vecchia C.: Alcohol drinking and multiple myeloma risk – a systematic review and meta-analysis of the dose-risk relationship. *Eur. J. Cancer Prev.*, 2014; 23: 113-121

[95] Scavelli C., Nico B., Cirulli T., Ria R., Di Pietro G., Mangieri D., Bacigalupo A., Mangialardi G., Coluccia A.M., Caravita T., Molica S., Ribatti D., Dammacco F., Vacca A.: Vasculogenic mimicry by bone marrow macrophages in patients with multiple myeloma. *Oncogene*, 2008; 27: 663-674

[96] Seidler A., Becker N., Nieters A., Arhelger R., Mester B., Rossnagel K., Deeg E., Elsner G., Melis M., Sesler S., Avataneo G., Meloni M.,

- Cocco P.: Asbestos exposure and malignant lymphoma: a multicenter case-control study in Germany and Italy. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 2010; 83: 563-570
- [97] Sergentanis T.N., Zagouri F., Tsilimidos G., Tsagianni A., Tselioli M., Dimopoulos M.A., Psaltopoulou T.: Risk factors for multiple myeloma: A systematic review of meta-analyses. *Clin. Lymphoma, Myeloma Leuk.*, 2015; 15: 563-577.e1-3
- [98] Shen K., Xu G., Wu Q., Zhou D., Li J.: Risk of multiple myeloma in rheumatoid arthritis: A meta-analysis of case-control and cohort studies. *PLoS One*, 2014; 9: e91461
- [99] Sigurdson A.J., Doody M.M., Rao R.S., Freedman D.M., Alexander B.H., Hauptmann M., Mohan A.K., Yoshinaga S., Hill D.A., Tarone R., Mabuchi K., Ron E., Linet M.S.: Cancer incidence in the U.S. radiologic technologists health study, 1983-1998. *Cancer*, 2003; 97: 3080-3089
- [100] Smadja N.V., Fruchart C., Isnard F., Louvet C., Dutel J.L., Cheron N., Grange M.J., Monconduit M., Bastard C.: Chromosomal analysis in multiple myeloma: cytogenetic evidence of two different diseases. *Leukemia*, 1998; 12: 960-969
- [101] Söderberg K.C., Jonsson F., Winqvist O., Hagmar L., Feychting M.: Autoimmune diseases, asthma and risk of haematological malignancies: A nationwide case-control study in Sweden. *Eur. J. Cancer*, 2006; 42: 3028-3033
- [102] Sonneveld P., Avet-Loiseau H., Lonial S., Usmani S., Siegel D., Anderson K.C., Chng W.J., Moreau P., Attal M., Kyle R.A., Caers J., Hilengass J., San Miguel J., van de Donk N.W., Einsele H. i wsp.: Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*, 2016; 127: 2955-2962
- [103] Straif K., Baan R., Grosse Y., Secretan B., El Ghissassi F., Bouvard V., Altieri A., Benbrahim-Tallaa L., Coglian V.; WHO International Agency For Research on Cancer Monograph Working Group: Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncol.*, 2007; 8: 1065-1066
- [104] Symmons D.P.: Neoplasia in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1988; 15: 1319-1322
- [105] Takkouche B., Regueira-Méndez C., Montes-Martínez A.: Risk of cancer among hairdressers and related workers: a meta-analysis. *Int. J. Epidemiol.*, 2009; 38: 1512-1531
- [106] Talibov M., Pukkala E., Martinsen J.I., Tryggvadottir L., Weiderpass E., Hansen J.: Night-shift work and hematological cancers: a population based case-control study in three Nordic countries. *Scand. J. Work. Environ. Health*, 2018; 44: 258-264
- [107] Tanaka Y., Abe M., Hiasa M., Oda A., Amou H., Nakano A., Takeuchi K., Kitazoe K., Kido S., Inoue D., Moriyama K., Hashimoto T., Ozaki S., Matsumoto T.: Myeloma cell-osteoclast interaction enhances angiogenesis together with bone resorption: A role for vascular endothelial cell growth factor and osteopontin. *Clin. Cancer Res.*, 2007; 13: 816-823
- [108] Terpos E., Politou M., Szydlo R., Goldman J.M., Apperley J.F., Rahemtulla A.: Serum levels of macrophage inflammatory protein-1 alpha (MIP-1α) correlate with the extent of bone disease and survival in patients with multiple myeloma. *Br. J. Haematol.*, 2003; 123: 106-109
- [109] Teschke K., Olshan A.F., Daniels J.L., De Roos A.J., Parks C.G., Schulz M., Vaughan T.L.: Occupational exposure assessment in case-control studies: opportunities for improvement. *Occup. Environ. Med.*, 2002; 59: 575-593
- [110] The International Myeloma Working Group: Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br. J. Haematol.*, 2003; 121: 749-757
- [111] 't Mannetje A., McLean D., Cheng S., Boffetta P., Colin D., Pearce N.: Mortality in New Zealand workers exposed to phenoxy herbicides and dioxins. *Occup. Environ. Med.*, 2005; 62: 34-40
- [112] Tynes T., Haldorsen T.: Residential and occupational exposure to 50 Hz magnetic fields and hematological cancers in Norway. *Cancer Causes Control*, 2003; 14: 715-720
- [113] Vachon C.M., Kyle R.A., Therneau T.M., Foreman B.J., Larson D.R., Colby C.L., Phelps T.K., Dispenzieri A., Kumar S.K., Katzmann J.A., Rajkumar S.V.: Increased risk of monoclonal gammopathy in first-degree relatives of patients with multiple myeloma or monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*, 2009; 114: 785-790
- [114] VanValkenburg M.E., Pruitt G.I., Brill I.K., Costa L., Ehtsham M., Justement I.T., Innis-Shelton R.D., Salzman D., Reddy E.S., Godby K.N., Mikhail F.M., Carroll A.J., Reddy V.B., Sanderson R.D., Justement L.B. i wsp.: Family history of hematologic malignancies and risk of multiple myeloma: differences by race and clinical features. *Cancer Causes Control*, 2016; 27: 81-91
- [115] Vélez R., Turesson I., Landgren O., Kristinsson S.Y., Cuzick J.: Incidence of multiple myeloma in Great Britain, Sweden, and Malmö, Sweden: the impact of differences in case ascertainment on observed incidence trends. *BMJ Open*, 2016; 6: e009584
- [116] Wallin A., Larsson S.C.: Body mass index and risk of multiple myeloma: A meta-analysis of prospective studies. *Eur. J. Cancer*, 2011; 47: 1606-1615
- [117] Wang X., Zhu Y.B., Cui H.P., Yu T.T.: Aberrant promoter methylation of p15^{INK4b} and p16^{INK4a} genes may contribute to the pathogenesis of multiple myeloma: a meta-analysis. *Tumour Biol.*, 2014; 35: 9035-9043
- [118] Waxman A.J., Mink P.J., Devesa S.S., Anderson W.F., Weiss B.M., Kristinsson S.Y., McGlynn K.A., Landgren O.: Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. *Blood*, 2010; 116: 5501-5506
- [119] Weiss B.M., Abadie J., Verma P., Howard R.S., Kuehl W.M.: A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood*, 2009; 113: 5418-5422
- [120] Zielinski J.M., Garner M.J., Krewski D., Ashmore J.P., Band P.R., Fair M.E., Jiang H., Letourneau E.G., Semenciw R., Sont W.N.: Decreases in occupational exposure to ionizing radiation among Canadian dental workers. *J. Can. Dent. Assoc.*, 2005; 71: 29-33

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.