

MULTİPLE MYELOMADA YENİ TEDAVİ PRENSİPLERİ

AKKOÇ, N., ÖZDEMİR, E.

ÖZET: Multiple Myelomada uygulanan tedavi kemoterapi ve destek tedavisini içermektedir. Çeşitli kemoterapik kombinasyonların Melfalan ve Prednizon kombinasyonuna üstünlüğü araştırılmaktadır. Kemik iliği transplantasyon ve monoklonal antikorlar gelecekte bu hastalığın tedavisinde önemli bir yet tutabilir.

ABSTRACT: Nurallah AKKOÇ, Ertan ÖZDEMİR, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine. New principles of therapy in multiple myeloma

Treatment in Multiple Myeloma consists of chemotherapy and supportive therapy. The superiority of any combination of chemotherapeutic agents compared with oral Melfalan and Prednisone therapy is on detection. In the future, bone marrow transplantation and monoclonal antibodies may take an important place in the treatment of this diseases.

Anahtar sözcükler: Tedavi, Multipl Myeloma

Key words: Treatment Multiple Myeloma

GİRİŞ: Multiple Myeloma (MM) spesifik bir immunoglobulin üreten bir plazmosit klonunun neoplastik proliferasyon gösterdiği dissemine malign bir hastalıktır. Hastalık en sık 50-70 yaşları arasında görülür. Yaygın iskelet lezyonları, anemi, infeksiyonlara eğilim, hiperkalsemi ve böbrek yetmezliği başlıca klinik bulgulardır. Seyrek olarakda amiloidoz, hiperviskozite ve pıhtılaşma bozuklukları görülebilir.

MM'da neoplastik proliferasyon gösteren plazmositlerin salgıladığı immunoglobulinler aynı tip ağır ve hafif zincirden yapılırlar. Bu immunoglobulinler M(Myeloma-Monoclonal)-protein denir.

Arş.Gör.Murallah AKKOÇ, Yard.Doç.Dr. Ertan ÖZDEMİR, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkların Anabilim Dalı.

Hastalığın tanısı için çeşitli kriterler öne sürülmüştür. 1973'te Chronic Leukemia Myeloma Task Force Committee tarafından kabul edilen kriterler şunlardır(1):

1-Serum veya idrarda M protein olmadan radyolojik olarak ortaya konan osteolitik lezyonlar veya palpe edilebilen tümöre ek olarak aşağıdakilerden en az birinin olması gereklidir.

- a)Reaktif plazmositoza neden olarak bir hastalık olmadan (serum hastalığı, Tbc. vb) kemik iliğinde %20'nin üstünde plazmositoz,
- b)Normal dokunun plazmositler tarafından infiltrasyona ve distorsiyona uğradığını gösteren doku biopsi spesimenleri (Kemik, lenf düğümü, nazofarinks gibi).

2-Serum veya idrarda M protein varlığı durumunda buna ek olarak aşağıdakilerden birinin olması gerekir.

- a)Kemik iliğinde %5'in üzerinde plazmositoz olması (Romatoid artrit, kronik bir enfeksiyon, karsinoma, lenfoma veya lösemili olanlar bu kriteri uysa bile diğer özellikler myeloma tanısını kesin kılıyorsa bu değerlendirmenin dışında tutulur).
- b)Normal dokunun plazmositler tarafından infiltrasyona ve distorsiyona uğradığını göstereg doku biopsileri.
- c)Periferik kanda mm³'te 500'den fazla plazma hücrelerinin olması.
- d)Başka nedenlerle açıklanamayan osteolitik lezyonların görülmesi.

Bu kriterler myelomalı hastaların %39-99'unda tanı konmasını sağlar. Fakat benign monoklonal gammopatili hastaların %38'ide bu kriterlere uyar(2).

MM, Makroglobulinemi veya başka bir plazma hücresi neoplazmi olmadan da serumda M protein görülebilir. Benign monoklonal gammopati (BMG) denen bu durum normal populasyonda 25 yaşın üzerinde %1(3), 60 yaşı üzerinde %3(4) görülür. Bu olgularda genellikle kemik iliğinde plazmosit oranı %5'ten, serum M proteinini ise 3 g/dl'den azdır. Kemik lezyonları, anemi, böbrek yetmezliği ve hiperkalsemi görülmez. Bunların bir kısmında zamanla MM ve makroglobulinemi gelişebileceğine dikkat çekilerek BMG yerine "önemi bilinmeyen monoklonal gammopati" denmesinin daha doğru olacağı iddia edilmiştir(5).

Bazıları kemik iliğinde plazmosit oranı %10'un üzerinde ve serum M protein 3 g/dl'den fazla olan asemptomatik olguları sinsi (Smouldering) multiple myeloma (SMM) olarak ayrı bir grupta toplarlar(6). Bu olgular bir yıldan kısa bir süre içinde semptomatik MM'a dönüşebilecekleri gibi (7) 5-16 yıl gibi uzunca bir süre stabil kalabilirler(6). BMG ve SMM kesinlikle bir tedavi verilmeden izlenmelidir. Bu yüzden bunların MM'den ayırıcı tanısı çok önemlidir. Plazmosit nükleolusunun alanı(8), serum B₂ makroglobulin düzeyi(9) ve plazmosit işaretleme indeksi(10) MM ile BMG'nin ayrılmasında yardımcı olurlar. MM ile SMM'un ayırıcı tanısında

en faydalı olanı ise plazmosit işaretleme indeksidir(10).

TEDAVİ: Eldeki tedavi olanaklarıyla MM tanısı tedaviye başlamak için yeterli bir neden değildir. Tedavinin gerekli olduğunu gösterecek bir parametre yoktur. Bu konuda bir karar vermek için serum M proteini, zamanla M proteinindeki artma, serum B₂ mikroglobulin düzeyi ve işaretleme indeksi gözönüne alınarak, hastalar çok yönlü olarak değerlendirilmelidir. Anemi, böbrek fonksiyonlarında bozulma ve hiperkalsemi gibi semptomlar varsa tedaviye hemen başlanabilir(11).

Malign hastalıkların tedavisinde kullanılan sitostatikler ve/veya radyoterapinin akut nonlenfositik lösemilere yol açabileceği artık bilinmektedir. Normal populasyona göre MM'la birlikte görülen akut nonlenfositik lösemideki insidens artışından da tedavide kullanılan alkilatör ajanlar sorumlu görülmektedir(12). Hastalık, progresyon gösterip aşikar klinik belirtiler ortaya çıkmadıkça dikkatle izlenmeli ve tedavi edilmeden bırakılmalıdır. Eğer karar vermekte güçlük çekiliyorsa 2-3 ay beklenecek durum tekrar değerlendirilebilir. Erken tedavinin MM'da faydalı olduğu kanıtlanmış değildir. Waldenström, izlenecek en iyi strateji bekleyip görmektir diyerek kemik ağrıları yoksa tipik radyolojik bulgular olsa bile tedaviye başlamadan önce birkaç ay beklenmesini tavsiye eder(13).

Uygulanacak tedavi kemoterapi ve destek tedavisi olarak iki bölümde incelenebilir.

KEMOTERAPİ: Uygulanacak standart kemoterapi rejimi Melfalan ve Prednizon'dur. Denenen çeşitli kemoterapötik kombinasyonlarının bu rejime üstün olduğu gösterilmemiştir(14). Böyle bir tedavi hastaların %50-60'unda objektif cevap oluşturur. Kyle'nin tavsiye ettiği bu standart rejimde ki uygulama şu şekildedir(14):

Melfalan 0.15mg/kg (8-10mg/gün) P.O. tek dozda ve Prednizon 40mg/gün P.O. günde 4 dozda 7 gün boyunca verilir. Bu kür 6 haftada bir tekrarlanır. Tedavinin başlangıcından itibaren 3 haftada bir lökosit ve trombosit sayımı yapılarak, bu sayıların sayılarında bir azalma yoksa bir dahaki kürde Melfalan dozu biraz arttırılır. Doz orta derecede bir sitopeniye yol açacak derecede ayarlanır. Eğer üçüncü haftadaki trombosit ve lökosit sayıları çok düşüğe yeni kürde doz azaltılır. Altıncı haftada trombositopeni ve lökopeni devam ediyorsa, sayıları normale gelinceye kadar kür ertelenir ve yeni küre daha düşük dozla başlanır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda tedaviye %25 azaltılmış dozlarla başlanarak mümkün olursa doz yavaş yavaş arttırılır. Melfalan tek kanna alındığında absorpsiyonu %50 düşer(25). Absorpsiyonunun yetersiz olması nedeniyle bazı hastalar günde 25-30mg gibi yüksek dozları tolere edebilirler.

Ciddi toksik reaksiyonlara yol açmadıkça bu rejim en az üç kez uygulanır. Birkaç ay geçmeden maksimal iyileşme sağlanamaz.

Melfalan yukardaki benzer bir yükleme dozundan sonra trombosit ve lökosit sayıları normale döndükten sonra 0.05 mg/kg gün gibi düşük dozda devamlı olarak ta verilebilir. Tedavi süresince iki haftada bir kağıt sayımı yapılarak lökosit sayısı $3000/mm^3$, trombosit sayısı $100.000/mm^3$ civarında olacak şekilde ilacın dozu ayarlanır. Düşük dozdaki sürekli tedavi ile intermitten yüksek doz tedavinin karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki grupta tedaviye objektif cevap sırasıyla %31 ve %41, median sürvi ise yine sırasıyla 29 ve 36 aydır(16).

Melfalan'ın gastrointestinal sistemdeki absorpsiyon farklılıkları nedeni ile I.V. kullanımı denenmiş ve tek başına I.V. Melfalan, yine I.V. yoldan verilen Melfalan-Siklofosfamid ve Karmustin kombinasyonu kadar etkili bulunmuştur(17). Ancak I.V. uygulandığında Melfalan ciddi toksik reaksiyonlara yol açabilir. Bir başka çalışmada MM ve plazma hücreli lösemili 5 hastaya 1.y. 300 mg Siklofosfamid verilmesinden 7 gün sonra yüksek doz(100-140 mg/m²) I.V. verilen Melfalan ile 3 hastada tam bir remisyon sağlandığı, serum ve idrar M proteininin kaybolduğu, kemil iliğinde plazmosit oranının %0'a indiği ve hematolojik toksisite dışında tedavinin iyi tolere edildiği bildirilmiştir(18). Böyle bir tedavinin etkinliği konusunda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Melfalan ve Prednizon kombinasyonundan başka çeşitli kemoterapotikler denenmiştir. Melfalan, Siklofosfamid, Karmustin, Vincristin ve Prednizondan oluşan M-2 protokolu kontrolsüz bir çalışmada 46 hastanın 40'ında (%87) objektif cevap oluşturmuştur(19). Harley kötü risk grubundaki hastalarda Melfalan, Siklofosfamid, Karmustin ve Prednizon kombinasyonu ile sürviyi uzadığı, buna karşılık iyi risk grubundaki hastalarda Melfalan ve Prednizon'dan oluşan standart rejimin dörtlü kombinasyondan daha iyi sonuç verdiğini bildirmiştir(20). Fakat Bergsagel prospektif bir çalışmada Melfalan, Siklofosfamid, Karmustin ve Prednizon'un alternan veya birlikte verildiğinde Melfalan ve Prednizon kombinasyonundan daha etkili olmadığı sonucuna varmıştır(21). Aynı çalışmada iyi ve kötü risk grubundaki hastaların cevaplarında bir farklılık görülememiştir. Bir başka çalışmada Vincristin, Melfalan, Siklofosfamid, Doksorubisin ve Prednizon alternan olarak Vincristin, Siklofosfamid, Doksorubisin ve Prednizon kombinasyonu ile veya Vincristin, Karmustin, Doksorubisin ve Prednizon kombinasyonu ile verildiğinde hastaların %53'ünde tümöral kitlede %75 oranında regresyon sağlandığı ve grubun median sürviyi 40 ay olduğu buna karşılık Melfalan ve Prednizon alanların %32'sinde cevap alındığı ve grubun median sürviyi 24 ay olduğu bildirilmiştir(22). M-2 protokolünü Melfalan ve Prednizon kombinasyonu ile karşılaştıran randomize bir çalışmada ilk grupta %74, ikinci grupta ise %53 cevap alınmıştır. Fakat median sürvi sırasıyla 33 ve 29 ay olup aralarında anlamlı bir fark görülmemiştir(23).

Kötü prognozlu myelomatoziste cytosin arabinoside ilave edilmiş kombine tedavi denenmiştir(28).

Kemoterapiye Yanıt: Tedavinin etkinliği 2-6 ay içinde değerlendirilmelidir. Vücuttaki total tümoral kitlenin küçülmesi serum ve idrar M proteininde bir azalma ile kendini gösterir. Southwest Onkoloji grubunun tedaviye olumlu yanıt alındığının kabul edilmesi için geliştirdiği kriterler şunlardır:

a)Serum M proteininde en az %75'lik bir azalma görülmeli ve 4 hafta ara ile yapılan en iki ölçümde serum M proteini 2,5 gr/dl'nin altında bulunmalıdır.

b)24 saatlik idrar globuninde en az %90'lık kalıcı bir azalma olmalı ve 4 hafta ara ile yapılan en az iki ölçüm 0,2 gr altında olmalıdır.

c)Kranium grafilerindeki litik lezyonların sayısında ve büyüklüğünde büyüme olmamalıdır.

d)Serum kalsiyum seviyesi normal olmalı ve myelomaya bağlı anemi ve hypoalbuminemi varsa bunlarda düzelme olmalıdır (Hematokrit > %27, Albumin > 3 g/dl).

e)Serum M proteininde %50-70 azalma olan hastalar durumu iyiye gitmiş olarak kabul edilmelidir.

Yukardaki kriterleri yerine getirmeyen hastaların tedaviye dirençli olduğu kabul edilir. Tedaviye rezistans başlangıçtan itibaren görülebileceği gibi daha sonrada gelişebilir. Bu takdirde tavsiye edilen tedavi 3-4 haftada bir Karmustin 30 mg/m² birinci gün ve Prednizon 3x20 mg P.O. 5 gündür. Böyle bir kemoterapötik rejime hastaların yaklaşık %40'ı cevap verir. Eğer lökopeni ve trombositopeni görülmezse Karmustin ve Doksobisin dozu her kürede 10 mg arttırılır. Vinkristin, Doksorubisin ve Deksametozun'un da rezistan vakalarda %70 cevap alınabilen iyi bir kombinasyon olduğu bildirilmiştir. Ayrıca yüksek doz prednisolon da denenmiştir (30).

hemoterapi, kesilmesinin kötü sonuçlara yol açabileceği yüksek risk gruplu hastalar dışında 1,5-2 yıl sonunda kesilmelidir. Tedavinin kesilmesi genellikle relaplara yol açar. Bu takdirde tedaviye daha zor yanıt alınır. Diğer yandan sürekli kemoterapi aplastik anemi ve akut nonlenfositik lösemiye yol açabilir(14). Kyle son 6 ayda serum ve idrar M-protein seviyelerinin stabil kalması koşulu ile tedavi iki yıl sonunda kesilebilir.

DESTEK TEDAVİSİ: Hiperkalsemi: Hastaların 1/3'ünde hiperkalsemi gelişir. Anoreksi, bulantı, konfüzyon, stupor ve koma olduğu takdirde hiperkalsemiden şüphelenilmelidir. Serum kalsiyum 12mg/dl ise izotonik NaCl ile hidrasyon ve Furosemid, sistemik kemoterapinin etkisi ortaya

çıkıncaya kadar yeterli olur. Böbrek yetmezliği yoksa oral fosfat solüsyonları da verilebilir. Eğer serum Ca 12mg/dl ise kardiyak ve renal sorunlara yol açabileceği için tedavide enerjik olmalıdır. Prednizon 100mg/gün dozda hemen başlanmalı ancak mümkün olan en kısa zamanda azaltılarak kesilmelidir. Eğer serum Ca çok yüksekse (14mg/dl) veya önceki tedavi ile bir sonuç alınmazsa Mitramisin (25mg/kg) veya kalsitonin kullanılabilir. Mitramisin trombositopeniye yol açabileceği için kemoterapi uygulanmasında sorun yaratabilir. Uzun süren yatak istirahati hiperkalsemiye katkıda bulunacağından hastalara mümkün olduğu kadar aktif olmaları söylenir.

Böbrek yetmezliği: Myeloma'lı hastaların yarısından fazlasında böbrek yetmezliği görülür. Günde 3 lt'den fazla sıvı alınması ile böbrek yetmezliğinin azaldığı bildirilmiştir(26). Hiperürisemi varsa Allopürinol (200-400mg/gün) verilir. Ürik asidin çökmesini engellemek için idrar alkalileştirilir. Bu amaçla günde 4-6 NaHCO₃ veya 250-500 mg Asetazolamid verilir.

Anemi: Hemen her hastada zamanla anemi gelişir. Eritrosit süpansiyonları ile yapılan transfüzyon aneminin tedavisinin temel taşıdır. Eğer önemli bir koroner arter hastalığı veya serebrovasküler yetmezlik yoksa 8-10gr/dl konsantrasyonu yeterlidir. Primer hastalığın ilaçlarla ve kortikosteroidlerle başarılı tedavisi eritropoiesisi artırır. Androjenler Hb seviyesini biraz yükseltebilirse de sonuç genellikle yuz güldürücü değildir.

Kemik lezyonları: MM'da kemik ağrıları ve kırıklar önemli bir sorun oluşturmalarıdır. Ağrılar analjezik ve kemoterapi ile kontrol altına alınır. Eğer fokal bir prosesin sürekli ve şiddetli ağrıdan sorumlu olduğu belirlenirse 3000-4000 rad. gibi orta dozda lokal bir radioterapi uygulanabilir. Hastalara kırıklardan korunmak için travmalardan sakınmaları söylenir. Ancak bu yatağa bağlı kalmak anlamında değildir. Çünkü böyle bir durum kemiklerin demineralizasyonunun arttırır.

Hiperviskozite: Hiperviskozite oronazal kanamalara, görme pozukluğu, nörolojik semptomlara ve konjestif kalp yetmezliğine yol açabilir. Serum viskozitesi normalin 2,5-3 katı artınca semptomlar görülebilir. Bu takdirde uygulanacak tedavi plazmaferezdir.

İnfeksiyon: Myeloma'lı hastalarda bakteriel infeksiyonlar sık olarak görülür. Kemoterapi'nin başlamasından sonraki ilk iki ay infeksiyon gelişmesi bakımından en yüksek riski taşır(26). Gram negatif infeksiyonlar gram pozitif infeksiyonlardan daha siktir. I.M. gamma globulin injeksiyonlarının etkinliği şüpheli olmakla birlikte I.V. IgG infüzyonu faydalı gibi düşünülmektedir(27). Tekrarlayan gram pozitif bakteriel infeksiyonlarda profilaktik olarak verilen penisilin yardımcı olabilir.

Nörolojik komplikasyonlar: Bacaklarında güçsüzlük, miksiyon veya defekasyon yapmakta sorunu olduğunu söyleyen hastalarda ekstradural myelom ve spinal kord kompresyonu aklı gelmelidir. Aniden gelişen toraks ağrısı veya paraspinal bir kitle varsa gene spinal kord kompresyonu düşünülmelidir. Bunlar görüldüğü takdirde myelografi gereklidir. 3000 rad'lık bir radioterapi genellikle faydalıdır. Radioterapi sırasında ödeni azaltma için Deksanetazon kullanılmalıdır. Eğer radioterapiye rağmen nörolojik defisit kötüye gidiyorsa cerrahi dekompresyon düşünülmelidir.

YENİ TEDAVİ YÖNTEMLERİ: Interferon'un gerek tedavi edilmemiş gerekse rezistan olgular da tek başına kullanımı tam bir hayal kırıklığı olmuştur. ² Interferon'un kemoterapi ile birlikte kullanımı halen araştırılmaktadır. Gamma interferon da tedavide kullanılabilir potansiyel bir ajandır. Myeloma stem-cell hücreleri için yumuşak-agar-koloni-oluşturucu yöntemin geliştirilmesi kemoterapötik ajanlara duyarlılığın in vitro tesbit edilmesini mümkün kılan önemli bir aşamadır(28). Ancak yöntemin pratik değeri olabilmesi için geliştirilmesi gerekir.

Tek yumurta ikizleri arasında yapılan kemik iliği transplantasyonu, hastalık ilerde progresyon gösterebilirse de gene de faydalıdır. Allogeneik kemik iliği transplantasyonları ile alınan sonuçlarda buna benzerdir.

Graft versus host reaksiyon ve graft rejeksiyonu gibi problemlerin ortaya çıkmaması nedeni ile otolog kemik iliği transplantasyonu allogeneik ve syngeneik transplantasyona tercih edilir. Yüksek doz kemoterapi ve/veya irradiasyondan sonra otolog kemik iliği ve stemm cell verilir(29). Ancak yüksek doz kemoterapi ve/veya irradiasyona rağmen myeloma hücreleri yok edilemez. Ayrıca otolog kemik iliğindeki myeloma hücrelerini ve prekürsörlerini uzaklaştırmak zordur.

Kemik iliğindeki neoplastik plazma hücrelerinin temizlenmesinde kemoterapötiklerde kullanılabilir. Ancak bu takdirde stemm-cell'lere zarar vermemeye dikkat etmelidir. Teorik olarak stemm hücreleri ve prekürsörlerini monoklonal antikorlarla uzaklaştırmak mümkündür. Plazma hücresi antijenlerine karşı geliştirilen monoklonal antikorlar gelecekte tedavide kullanılabilir. Nodüler, iyi diferansiye lenfositik lenfomalı bir olguda monoklonal anti-idiyotip antikorların kullanımı ile alınan sonuç çok iyidir. Fakat daha sonraki denemelerin sonucu bu kadar etkileyici olmamıştır. İntravasküler ve ekstravasküler antijenik materyelin miktarının çok daha fazla olması nedeni ile MM'da problem daha büyüktür.

Monoklonal antikorların kullanımı heyecan verici görünmekle birlikte bu tekniğin etkili olabilmesi için yapılması gereken çok iş vardır

PROGNOZ: MM'da sürvi 1 ay ile 120 ay arasındadır. Çeşitli çalışmalarda median sürvi 8 ile 51 ay arasında (ortalama 24 ay) değişir. Prognoza etki eden başlıca faktörler böbrek fonksiyonları, hemoglobinin konsantrasyonu ve klinik belirtilerin şiddetidir. Bu faktörlere dayanarak yapılan çeşitli sınıflandırmalara göre kötü ve iyi risk grupları arasındaki mortalite farkı kısa dönemde belirgin olmakla birlikte uzun dönemde bu fark ortadan kalkar. Prognoz hakkında önemli derecede bilgi verdiği bildirilen plazmosit işaretleme indeksi B₂ mikroglobulin düzeyi muhtemelen gelecekteki risk grubu sınıflandırmalarında kullanılacak başlıca prognostik parametreler olacaktır.

Plazma cell labeling index ve B₂ mikroglobulin düzeyi prognostik göstergelerdir. Yüksek bir işaretleme indeksi kısa bir surviyi göstermektedir.

KAYNAKLAR:

1. Committee of the Chronic Leukemia-Myeloma Task Force National Cancer Institute. Proposed guidelines for protocol studies II Plasma cell Myeloma Cancer Chemoter Rep 1973; 4: 145-158.
2. Hansen, P. Galton, D.A.G. Classification and prognostic variables in myelomatosis. Scand J Haematol 1985; 35: 10-19.
3. Exelsson, U. Hallen, J.A. Population study on monoclonal gammopathy. Follow-up after 5 1/2 year an 64 subjects dedected by electrophoresis of 6995 sera. Acta Med Scand 1972; 191: 111-113.
4. Hallen, J.: Discrete gammaglobulin (M-) components in serum. Clinical study of 150 subjects without myelomatosis. Acta Med Scand 1966; supp 462: 84-87.
5. Kyle, R.: Benign monoclonal gammopathy: a misnomer. JAMA, 1984; 251: 1849-1854.
6. Kyle, RA. Greipp, PR.: Smouldering multiple myeloma. N eng J Med 1980; 302: 1347.
7. Conklin, R. Alexanian, R.: Clinical classification of plasma cell myeloma. Arch Intern Med 1975; 135-139.
8. Turesson, I.: Nucleolar size in benign and malignant plasma cell proliferation. Acta Med Scand 1975; 197: 7§14.
9. Cassuto, JP. Krets, BP. Viot, G. Diyordin, P. Masseyef, R.: Beta-2-mikroglobulin, a tumour marker of lymphoproliferative disorders. Lancet 1978; ii: 108-109.
10. Greipp, PR. Kyle, RA.: Clinical, morphological and cell kinetic differences among multiple myeloma, monoclonal gammopathy of undetermined significance and smouldering multiple myeloma. Blood 1983; 62: 166-171.
11. Hansen, NE. Hippe, E. Lorenzen, I. Nissen, NI?: Summing up and conclusions from the Asge Videbaek symposium on myelomatosis. Scand J Haematol 1985; 35: 48-49.

12. Drivsholm, A. Lisse, I. Plülp, P.: Development of acute nonlymphocytic leukemia in myelomatosis. *Scand J Haematol* 1985; 35: 35-37.
13. Waldenström, A.: Some reflections on myeloma. *Scand J Haematol* 1985; 35: 4-9.
14. Kyle, RA.: Treatment of multiple myeloma. *N Eng J Med* 1984; 310: 1382-1383.
15. Bosanquet, AG. Gilby, ED.: Comparison of the fed and fasting states on the absorption of melphalan in multiple myeloma. *Cancer Chemoter Pharmacol* 1984; 12: 183-186.
16. Ahre, A. Björkholm, M. Mellstedt, H. et al.: Intermittent high dose melphalan/prednisone vs continuous low dose melphalan treatment in multiple myeloma. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983; 19: 499-506.
17. Cooper, MR. Intyre, OR. Anderson, K. Kyle, RA. Silberfarb, P. Frei, E. III.: The effectiveness of single versus multiple alkylating agents with and without Adriamycin in the primary treatment of multiple myeloma (abstract). *Blood* 1983; 62(Suppl 1): 211.
18. Mc Elwain TJ. Powles, RL: High dose intravenous melphalan for plasma cell leukemia and myeloma. *Lancet* 1983; 2: 822-824.
19. Case, DC. Jr. Lee, BJ, III. Clarkson, BD.: Improved survival times in multiple myeloma treated with melphalen, prednisone, cyclophosphamide, vincristine and BCNU: M-2 protocol. *Am J Med* 1977; 63: 897-903.
20. Harley, JB. Potjak, TF. Intyre, OR. et al.: Improved survival of increased-risk myeloma patients on combined triple alkylating-agent therapy; a study of CALGB. *Blood* 1979; 54: 13-22.
21. Bergsagel, DE. Bailey, AS. Laugley, JR. MacDonald, RN. White, DF. Miller, AB.: The chemotherapy of plasma-cell myeloma and the incidence of acute leukemia? *N Engl J Med* 1979; 301: 743-748.
22. Salmon, SE. Haut, A. Bonnet, SD. et al.: Alternating combination chemotherapy and levamisole improves survival in multiple myeloma: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1983; 1: 453-461.
24. Oken, MM. Tsiatis, A. Abromson, N. Glick, J.: Comparison of standard (MP) with intensive (VBMCP) therapy for the treatment of multiple myeloma (abstract). *Proc Am Soc Clin* 1984; 3: 270.
25. Perri, RT. Hebbel, RP. Oken, MM.: Influence of treatment and response status on infection risk in multiple myeloma. *Am J Med* 1981; 71: 935-940.
26. Salmon, SE.: Human tumor colony assay and chemosensitivity testing. *Cancer Treat Rep* 1984; 68: 117-125.
27. The treatment of poor prognosis myelomatosis with a cytosin arabinoside containing combination Dodwell D.J. et al *Hematol-Oncol* 7(4) (295-296) Jul 1989.
28. Hansen, O. Galton, D.A.C. Classification and prognostic variables in myelomatosis. *Scand J Haematol* 1985; 35: 10-19.

29. Bjerrum, OW. Plesner, T.: Prognostic importance of labelling index in myelomatosis. Scand J Haematol 1985; 35: 20-21.
30. Treatment of Aggressive Multiple Myeloma by High-Dose Chemotherapy and total Body irradiation Followed by Blood Stem cell autologous Graft. Jan. 1989; 73(1): 20-23.
31. Pulsed high dose oral prednisolon in relapsed of refractory Multiple Myeloma Norfolk Dr. e al. Haematology Oncol 1989; Jan-feb; 5(1): 61-66.
32. V.A.D chemotherapy for reffactory multiple myeloma Lokhorst HM et al Br. Journal Haematol. Jan 1989; 71(1): 25-30.
33. Infused Vincrisiten and Adriamycine with high dose methyl prednisolon (VAMP) in advanced previously treated multiple myeloma patients Forgeson G V et al Br. J Cancer 1989; Oct. 58(4): 469-473.
34. The treatment of poor prognosis myelomatosis wit a cytosine arabinoside containing combination. Dodwell D.J. et al Hematol Oncol Jul-Aug 1989; 7(4): 295-296.