

ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z DISEMINIRANIM PLAZMOCITOMOM S TANDEMSKO AVTOLOGNO PRESADITVIJO KRVOTVORNIH MATIČNIH CELIC V SLOVENIJI

TREATMENT OF MULTIPLE MYELOMA PATIENTS WITH TANDEM AUTOLOGOUS HEMATOPOETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN SLOVENIJA

Aleksandra Zver, Samo Zver, Uroš Mlakar, Irena Preložnik Zupan, Jože Pretnar
Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Izvleček

- Izhodišča** *Diseminirani plazmocitom (DP) je neozdravljiva rakava krvna bolezen. Najbolj učinkovit način zdravljenja je avtologna presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC). Njeno uspešnost še povečamo, če jo opravimo kar dvakrat zapored. Predstavljamo naše izkušnje z avtologno tandemsko PKMC bolnikih z DP.*
- Metode** *Retrogradno smo zbrali podatke o 62 bolnikih z DP, zdravljenih z avtologno tandemsko PKMC od 1. 1. 2003 do 1. 11. 2007. Po indukcijskem zdravljenju s kemoterapijo in zbiranju krvotvornih matičnih celic smo v roku šestih mesecev dvakrat opravili avtologno PKMC. Učinkovitost zdravljenja smo spremljali z biokemičnimi kazalci, dinamično monoklonskega imunoglobulina in prostih lahkih verig v serumu.*
- Rezultati** *Popoln odgovor smo po indukcijskem zdravljenju dosegli pri 1/62 (1,6 %) bolnikov, po prvi PKMC pri 6/62 (9,6 %) bolnikov in po drugi PKMC pri 24/62 (39 %). Če seštejemo skupaj popolni in delni odgovor na zdravljenje, je bil ta po posameznih stopnjah dosežen pri 32/62 (51 %), 51/62 (82 %) in 55/62 (89 %) bolnikov. 1/62 (1,6 %) bolnik je med zdravljenjem umrl. Povprečni čas do relapsa bolezni oz. čas preživetja je bil 31,4 meseca (24,7 do 38,2 meseca; 95 % interval zaupanja) in 50,2 meseca (44,0 do 56,4 meseca; 95-odstotni interval zaupanja). Mediana za relaps DP je bila 23 mesecev (5,6 do 40,4 meseca; 95-odstotni interval zaupanja), mediana preživetja pa še ni dosežena.*
- Zaključki** *Zdravljenje s tandemsko avtologno PKMC je učinkovit način zdravljenja bolnikov z DP, naše izkušnje/rezultati pa so primerljivi z drugimi transplantacijskimi centri. Največja pomanjkljivost v Sloveniji je nezadostno opravljanje zahtevanih preiskav in slabo posredovanje podatkov transplantacijskemu centru.*
- Ključne besede** *diseminirani plazmocitom; tandemska avtologna presaditev krvotvorne matične celice; zdravljenje; relaps; preživetje*

Abstract

- Background** *Multiple myeloma (MM) is an incurable disease and autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is the most effective treatment modality. Its effectivity is even higher, when we treat patients with two consecutive autologous HSCT. We present our experiences with tandem autologous HSCT in patients with MM.*
- Methods** *During the period from 1. 1. 2003 until 1. 11. 2007 we treated 62 MM patients. After induction therapy and stem cell collection we performed tandem autologous HSCT within six-month period. Treatment results were followed with biochemical parameters, monoclonal globulin peak and free light chains in serum.*

Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

Dr. Samo Zver, dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana, e-mail: samo.zver@kclj.si

Results	<i>Complete remission after induction was achieved in 1/62 (1,6 %) patients, after first HSCT in 6/62 (9,6 %) and after second HSCT in 24/62 (39 %) patients. Putting together CR and PR (partial remission) at three treatment steps, this was achieved in 32/62 (51 %), 51/62 (82 %) and 55/62 (89 %) patients. 1/62 (1,6 %) patients died during the treatment. Mean time until relaps was 31,4 months (24,7–38,2 months; 95 % confidence interval) and for survival 50,2 months (44,0–56,4 months; 95 % confidence interval). Median relaps time was 23 months (5,6–40,4 months; 95 % confidence interval), and median time for survival was not reached yet.</i>
Conclusions	<i>Treatment of MM patients with tandem autologous HSCT is highly effective treatment modality and our center's experiences/results are comparable with other transplant centers worldwide. But in Slovenija, we must strictly perform all HSCT related investigations as well as improve reporting all treatment related data to transplant center.</i>
Key words	<i>multiple myeloma; tandem autologous hematopoietic stem cell transplantation; treatment; relaps incidence; survival</i>

Uvod

Diseminirani plazmocitom (DP) je neozdravljiva rakava krvna bolezen limfatičnih, v celično vrsto B usmerjenih celic. Iz ene maligno spremenjene celice nastane klon plazmocitovskih celic, ki proizvajajo imunoglobulin določenega razreda ali samo del njegove molekule. Gre za bolezen starejših ljudi in je zato najpogostejši med 60. in 70. letom starosti. Starost predstavlja problem, saj imajo številni ljudje v tej starosti pogosto že pridružene kronične bolezni, predvsem bolezn srčnožilnega sistema in dihal. Incidenca DP znaša od 3 do 4 bolnike na sto tisoč prebivalcev, moški pa obolevajo precej pogosteje.

Zdravimo s citostatiki. Praviloma gre za alkilirajoče citostatike, kot sta melfalan in ciklofosfamid v kombinaciji z glukokortikosteroidi. Predvsem kombinacija melfalana in prednizolona (shema AP) se uporablja že več kot 40 let. Mediana preživetja tako zdravljenih bolnikov ne presega treh let.¹ Predvsem mlajše bolnike in tiste z že okrnjenim ledvičnim delovanjem pogosto zdravimo s kombinirano kemoterapijo po shemi VAD (vinkristin, epirubicin, deksametazon), vendar je preživetje bolnikov enako kot pri tistih, zdravljenih s shemo AP.² V zadnjih letih imamo na voljo tudi novejša biološka zdravila. To sta zaviralca angiogeneze talidomid in lenalidomid ter zaviralec delovanja proteosomov bortezomib. Učinkovito zdravilo je tudi arzenov trioksid. Z njimi oziroma z medsebojnimi kombinacijami omenjenih zdravil in s kombinacijami s kortikosteroidi dosežemo pri bolnikih večji delež popolnih in delnih remisij bolezni, še vedno pa zaenkrat ne podaljšamo preživetja zdravljenih bolnikov.^{3,4}

Najbolj učinkovit način zdravljenja je avtologna presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC). Bolezni z avtologno PKMC ne pozdravimo, saj se pri več kot 90 % bolnikov bolezen ponovi. Z avtologno PKMC pa povečamo učinkovitost zdravljenja, saj dosežemo večji delež popolnih in delnih remisij bolezni. Še pomembnejše je, da podaljšamo preživetje zdravljenih bolnikov. Petletno preživetje bolnikov, zdravljenih z avtologno PKMC, je 52 % in samo 12 % pri bolnikih, zdravljenih s konvencionalno kemoterapijo.⁵ Zadnjih nekaj let vemo, da lahko preživetje bolnikov še dodatno podaljšamo, če zdravimo z avtologno PKMC kar

dvakrat zapored v obdobju šestih mesecev.^{6,7} Izvajamo jo tako pri bolnikih, mlajših od 70 let, kot tudi pri starejših, če njihova biološka starost oziroma delovanje ključnih organskih sistemov to dopuščata.

Zdravljenje bolnikov s tandemsko avtologno PKMC je ustaljen način zdravljenja DP tudi na Kliničnem oddelku za hematologijo (KOH) Kliničnega centra v Ljubljani že od začetka leta 2003.⁸ Postopek je sledeč (Sl. 1.). Bolnik z novoodkritim DP po ugotovitvi bolezni prejme tri kroge kombinirane indukcijske kemoterapije po shemi VAD. Zatem načrtujemo zbiranje krvotvornih matičnih celic (KMC) iz periferne krvi. Predhodno kostni mozeg stimuliramo z velikim odmerkom ciklofosfamida, kasneje tudi z dodatkom rastnega faktorja za granulocitne kolonije (G-CSF). Pri več kot 90 % bolnikov uspešno zbrati za avtologno tandemsko PKMC zadostno število KMC, ki jih razdelimo in shranimo v tekočem dušiku kot (vsaj) dva enakovredna pripravka. Zdravljenje v roku dveh mesecev nadaljujemo s prvo avtologno PKMC. Če po prvi avtologni PKMC s preiskavami (vključujoč imunofiksacijo) ne ugotovimo popolne remisije krvne bolezni (remisijo dosežemo pri približno 10 % bolnikov), naredimo v naslednjih šestih mesecih po prvi avtologni PKMC še drugo, tandemsko PKMC. Postopek zdravljenja je enak kot pri prvi PKMC, kar pomeni, da vključuje enak odmerek melfalana. V prispevku predstavljamo naše rezultate zdravljenja s tandemsko avtologno PKMC pri bolnikih z DP od leta 2003 dalje.

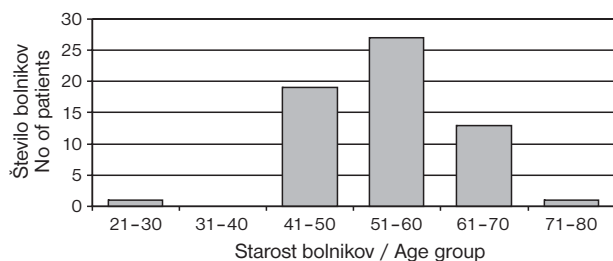


Sl. 1. Shema zdravljenja in časovna zasnova zdravljenja (VAD = vinkristin, epirubicin, deksametazon; CY = ciklofosfamid; MEL = melfalan; DP = diseminirani plazmocitom; KMC = krvotvorne matične celice; PKMC = presaditev krvotvornih matičnih celic).

Figure 1. Treatment protocol and time scheme (VAD = vincristine, epirubicine, dexamethason; CY = cyclophosphamide; MEL = melphalan; DP = multiple myeloma; KMC = hematopoietic stem cells; PKMC = hematopoietic stem cell transplantation).

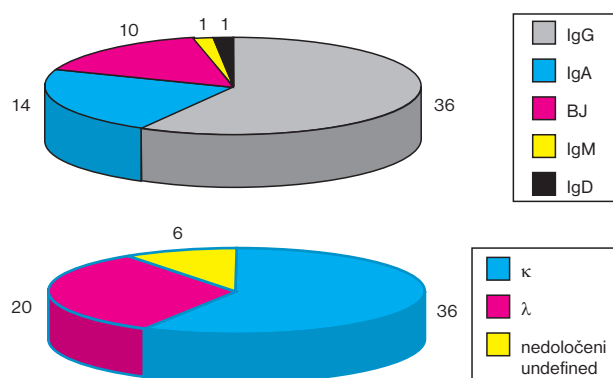
Bolniki in metode dela

V obdobju od 1. 1. 2003 do 1. 11. 2007 smo s tandemsko avtologno PKMC zdravili 62 bolnikov z DP, 37 moških in 25 žensk, starih od 24 do 71 let. Starostne skupine bolnikov so prikazane na Sliki 2. Podvrste DP glede na izločanje monoklonalnega globulina oziroma izločanje prostih lahkih verig prikazuje Slika 3. Vsi so bili v dobrem splošnem zdravstvenem stanju in zato sposobni za zdravljenje s tandemsko avtologno PKMC. IPI (mednarodni prognostični indeks), ki vključuje vrednosti albuminov in mikroglobulina beta2 (B2M) je bil določen le pri 25/62 (40 %) bolnikov.⁸ Izhodiščni vrednosti albuminov in B2M sta bili namreč določeni le pri 35/62 (56 %) bolnikov oziroma 28/62 (45 %) bolnikov. Pri 32/62 (52 %) bolnikih je bila opravljena fluorescenčna in situ hibridizacija (FISH) za delecijo kromosoma 13. Odkrili smo jo pri 7/32 (22 %) bolnikov.



Sl. 2. Vsi bolniki z diseminiranim plazmocitomom, razvrščeni v starostne razrede (v letih).

Figure 2. Age distribution of all patients with multiple myeloma (in years).



Sl. 3. Podvrste pri diseminiranem plazmocitomu, upoštevajo izločanje monoklonalnega globulina in izločanje lahkih verig kappa in lambda.

Figure 3. Subgroups of multiple myeloma according to monoclonal globulin and kappa/lambda light chain secretion.

60 bolnikov je kot indukcijsko kemoterapijo pred PKMC prejelo VAD, po eden pa kombinacijo talidomid/deksametazon oz. samo deksametazon. Število prejetih krogov indukcijskega zdravljenja s kemoterapijo prikazuje Slika 4. Indukcijski kemoterapiji je sledila stimulacija krvotvornih matičnih celic (KMC) s

ciklofosfamidom 4 g/m². Mesec ali dva zatem so bolniki prejeli prvi mieloablativni odmerek melfalana 200 mg/m² v sklopu prve avtologne PKMC. 4–6 mesecev po prvi avtologni PKMC so bolniki prejeli drugi mieloablativni odmerek melfalana 200 mg/m² v sklopu druge, tandemske avtologne PKMC (Sl. 1.). Po vsaki stopnji zdravljenja smo odziv na zdravljenje, okvirno tri mesece po njegovem zaključku, ocenili kot popoln odgovor (0), delni odgovor (1), minimalni odgovor (2), brez spremembe (3), plato (4), napredovanje bolezni (5) in relaps (6), kot je definirano v strokovni literaturi.^{8,9} Pri vseh bolnikih smo sledili tudi čas do morebitnega ponovnega zagona/relapsa bolezni med potekom celotnega zdravljenja kot tudi po zaključenem zdravljenju ter seveda spremljali preživetje bolnikov. Pri bolnikih s popolnim odgovorom smo relaps definirali kot ponoven pojav plazmatk v kostnem mozgu oziroma ponoven pojav monoklonalnega zobca/prostih lahkih verig v serumu ali pa pojav novih skeletnih sprememb. Pri bolnikih z delnim odgovorom smo relaps definirali kot porast biokemičnega označevalca za več kot 25 %. Za analizo zbranih podatkov smo uporabili programa Microsoft Excel in SPSS 13.0 za Windows. Krivulji preživetja bolnikov in krivulja, ki prikazuje čas do relapsa bolezni, sta prikazani po metodi Kaplan Meier.

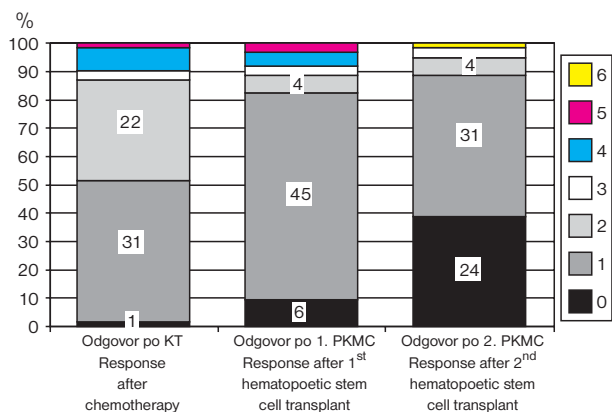


Sl. 4. Število prejetih krogov kemoterapije pred začetkom zdravljenja z avtologno tandemsko presaditvijo krvotvornih matičnih celic.

Figure 4. Number of chemotherapy cycles given before treatment with autologous tandem hematopoietic stem cell transplantation.

Rezultati

S tandemsko avtologno PKMC smo v omenjenem obdobju od leta 2003 dalje zdravili 62 bolnikov. V številu niso vključeni tisti, pri katerih smo zaradi različnih razlogov opravili samo eno avtologno PKMC ali pa smo jih po avtologni PKMC zdravili z alogenično ablativno oziroma nemieloablativno PKMC. Med celotno shemo zdravljenja s tandemsko avtologno PKMC je neposredno zaradi stranskih učinkov umrl samo 1/62 (1,6 %) bolnik. Glede na to, da je bilo dejansko število vseh opravljenih avtolognih PKMC 124, lahko rečemo, da je znašala smrtnost samega zdravljenja v tej skupini bolnikov 1/124 oziroma (0,8 %). V našo skupino 62 bolnikov nismo vključili dveh bolnikov, ki sta umrla v sklopu zdravljenja z avtologno PKMC

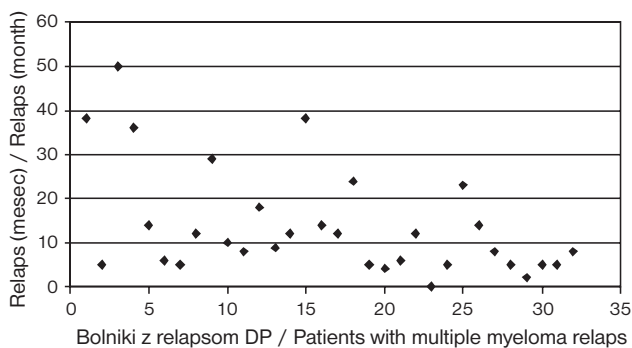


Sl. 5. Odgovor na zdravljenje s kemoterapijo (KT), prvo in drugo, tandemsko, z avtologno presaditvijo krvotvornih matičnih celic (PKMC).

PKMC – presaditev krvotvornih matičnih celic; 1., 2., 3., 4., 5., 6.: popoln odgovor na zdravljenje (0), delni odgovor na zdravljenje (1), minimalni odgovor na zdravljenje (2), brez spremembe (3), plato bolezni (4), napredovanje bolezni (5), relaps (6).

Figure 5. Response to treatment with chemotherapy (KT), first and second, tandem, autologous hematopoietic stem cell transplant (PKMC).

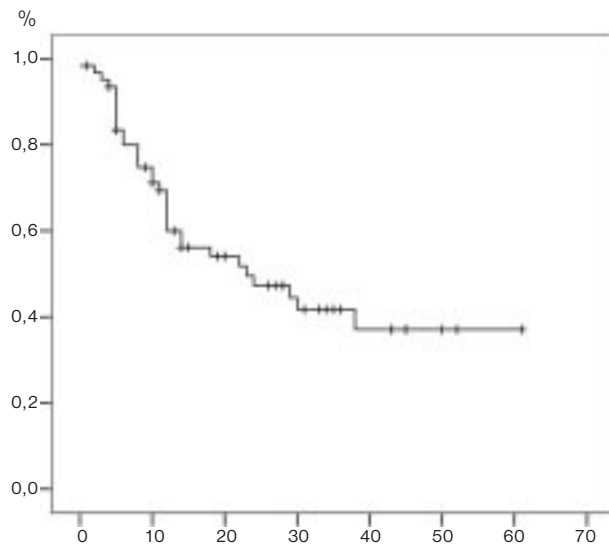
PKMC – hematopoietic stem cell transplant; 1., 2., 3., 4., 5., 6.: complete response (0), partial response (1), minimal response (2), no change (3), disease plateau (4), disease progression (5), relaps (6).



Sl. 6. Čas do ponovnega zagona/relapsa diseminirane plazmocitoma (DP) po zaključenem zdravljenju s tandemsko avtologno presaditvijo krvotvornih matičnih celic pri posameznem bolniku.

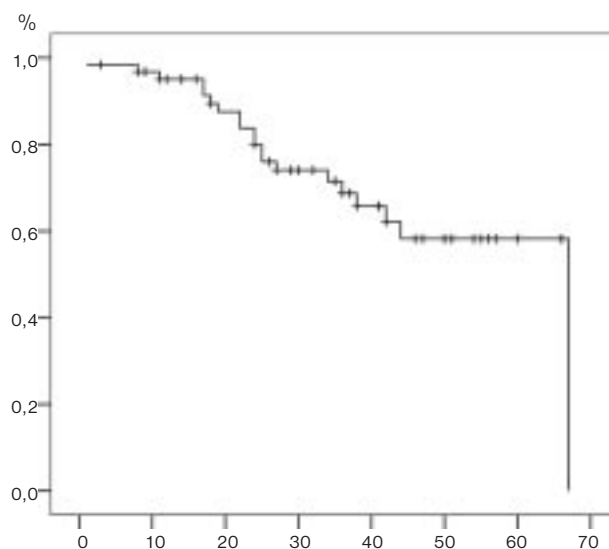
Figure 6. Time to disease progress/relaps after the treatment with tandem autologous hematopoietic stem cell transplant for every single patient.

(eden med stimulacijo KMC s ciklofosfamidom in drugi med prvo avtologno PKMC), kot tudi večjega števila bolnikov, ki smo jih zdravili samo z eno avtologno PKMC. Vsi trije primeri smrti so bili posledica septičnih stanj ob prehodnih epizodah hude nevtropenije. Glede na leto zdravljenja smo s prvo avtologno PKMC zdravili: enega bolnika v letu 2001, dva bolnika v letu 2002, 12 bolnikov v letu 2003, 17 bolnikov v letu 2004, 13 bolnikov v letu 2005, 11 bolnikov v letu 2006 in 4 bolnike v letu 2007. Starostne skupine bolnikov ob



Sl. 7. Čas do ponovnega zagona/relapsa DP po zaključenem zdravljenju z avtologno tandemsko presaditvijo krvotvornih matičnih celic.

Figure 7. Time to disease progress/relaps after the treatment with tandem autologous hematopoietic stem cell transplant.



Sl. 8. Preživetje bolnikov z DP po zaključenem zdravljenju z avtologno tandemsko presaditvijo krvotvornih matičnih celic.

Figure 8. Survival of multiple myeloma patients after the treatment with tandem autologous hematopoietic stem cell transplant.

postavitvi diagnoze so prikazane na Sliki 2. Odgovor na zdravljenje z indukcijsko kemoterapijo ter na zdravljenje s prvo in drugo avtologno PKMC je prikazan na Sliki 5. Popoln odgovor smo po indukcijskem zdravljenju s kemoterapijo dosegli pri 1/62 (1,6 %) bolnikov, po prvi PKMC pri 6/62 (9,6 %) bolnikov in po drugi PKMC pri 24/62 (39 %). Če seštejemo skupaj popolni in delni odgovor na zdravljenje, je bil ta po

posameznih stopnjah dosežen pri 32/62 (51 %), 51/62 (82 %) in 55/62 (89 %) bolnikov.

30/62 (48 %) bolnikov je na določeni točki zdravljenja, praviloma pa po zaključeni celotni shemi zdravljenja, doživelo relaps krvne bolezni. Več kot polovico bolnikov z relapsom (17/30; 57 %) je ta doletel v prvih desetih mesecih po zaključeni celotni shemi zdravljenja. Časovni okvir relapsa DP je bil »od nikoli dosežene remisije krvne bolezni« do največ 50 mesecev po drugi avtologni PKMC. Relaps DP oziroma čas do relapsa bolezni pri posameznih bolnikih prikazuje Sliki 6 in 7. 12/62 (19,3 %) zdravljenih bolnikov je po zdravljenju zaradi napredovanja DP umrlo. Krivulja preživetja je prikazana na Sliki 8. Povprečni čas do relapsa bolezni oz. čas preživetja je bil 31,4 meseca (v razponu od 24,7 do 38,2 meseca; 95-odstotni interval zaupanja) in 50,2 meseca (v razponu od 44,0 do 56,4 meseca; 95-odstotni interval zaupanja). Mediana za relaps DP je 23 mesecev (v razponu od 5,6 do 40,4 meseca; 95-odstotni interval zaupanja), mediana preživetja pa še ni dosežena.

Razpravljanje

S tandemsko avtologno PKMC smo zdravili 62 bolnikov. Najprej velja opozoriti, da so imeli le nekateri bolniki zbrane vse potrebne klinične in laboratorijske podatke ob postavitvi diagnoze bolezni. Manjkajoči podatki so otežili ali celo onemogočili primerno statistično obdelavo. Tako npr. 6/62 bolnikov ni imelo navedenega niti podatka o vrednosti monoklonske beljakovine, pri več kot polovici pa ni bilo moč določiti IPI napovedne vrednosti, ker ni bilo podatka o vrednosti albuminov in/ali B2M. Večinoma so izhodne vrednosti manjkale pri bolnikih, ki so bili za zdravljenje z avtologno PKMC na KOH Kliničnega centra v Ljubljani napoteni iz ostalih slovenskih bolnišnic. Pri bolnikih manjka tudi »poglavje« citogenetična analiza. Le redki (predvsem tisti iz zadnjega leta zdravljenja) so imeli narejen kariotip in zahtevane ciljne preiskave FISH: t(4;14), t(14;16), del 17p-. Zato ni bilo moč ločeno obdelati podatkov za bolnike z neugodnimi citogenetičnimi značilnostmi in jih primerjati s skupino bolnikov, ki teh značilnosti nimajo. 32/62 bolnikov je imelo narejen samo FISH za del(13) in pri 7/32 je bila del(13) prisotna.

Tako kot v literaturi tudi mi ugotavljamo, da je bil najpogostejši DP podvrste IgG, temu pa sta sledili podvrsti IgA in BJ (Sl. 3).⁸ Skoraj vsi bolniki so kot indukcijsko zdravljenje prejeli kemoterapijo po shemi VAD, večina med njimi tri ali štiri kroge zdravljenja, kot je priporočeno (Sl. 4). Vsi bolniki so bili zdravljeni s prvo avtologno PKMC v prvih treh mesecih potem, ko so zbrali lastne KMC, z drugo avtologno (tandemsko) PKMC pa najkasneje šest mesecev po prvi avtologni PKMC. Smrtnost celotnega zdravljenja je bila nizka, samo 1,6 %, in posledica septičnih epizod v obdobju kritične nevtropenije kljub primerni protimikrobni zaščiti.¹⁰ To se ujema s podobnimi podatki iz literature, kjer navajajo smrtnost med 2–6 %.^{7, 11} Od leta 2003 dalje opravimo na KOH vsako leto več kot 10 avtoloških tandemskih PKMC. Manjše število zdravljenj v letu 2007 je posledica dejstva, da nismo zajeli celot-

nega letnega obdobja. Tudi v prihodnjih letih je pričakovati vsaj podobno število zdravljenj.

Popoln odgovor na zdravljenje smo po indukcijskem zdravljenju, zdravljenju s prvo in drugo avtologno PKMC dosegli pri 1,6 %, 9,6 % in 39 % bolnikov. Če seštejemo popolni in delni odgovor na zdravljenje, je bil njun delež 51 %, 82 % in 89 %. Naš rezultat je primerljiv s podatki, ki jih navaja Attal.⁷ Ta navaja popoln ali zelo dober delni odgovor po prvi oziroma drugi avtologni PKMC pri 26 % in 50 % bolnikov. Če je poleg popolnega in zelo dobrega delnega odgovora na zdravljenje upošteval še delni odgovor, je bil po tandemski avtologni PKMC ta dosežen pri 88 % zdravljenih bolnikov. V naših rezultatih izstopa nizek delež popolnih odgovorov po indukcijski kemoterapiji z VAD. Uspešnost indukcijskega zdravljenja je moč povečati z novejšimi zdravili, predvsem bortezomibom in talidomidom/lenalidomidom v kombinaciji s kortikosteroidi.^{12, 13}

30 bolnikov (48 %) je doživelo relaps bolezni. Izstopa podatek, da je kar 17/30 bolnikov relaps utrpelo prej kot deset mesecev po zaključenem zdravljenju. Predvidevamo, da gre za bolnike z neugodnimi citogenetičnimi značilnostmi (t(4;14), t(14;16), del 17p-), pri katerih zdravljenje z avtologno PKMC sploh ni priporočeno.¹⁴ Ker pri naših bolnikih ni bila opravljena citogenična analiza (ta predstavlja standardno preiskavo pred PKMC šele okvirno zadnje leto dni), tega ne moremo potrditi. Le dva od bolnikov z zgodnjim relapsom bolezni sta imela prisotno del(13). Povprečni čas do relapsa krvne bolezni pri naših bolnikih, 31,4 meseca (mediana 23 mesecev), je primerljiv s podatki iz dostopne literature.^{7, 11} Povprečno preživetje po zaključenem zdravljenju z avtologno tandemsko PKMC znaša 50,2 meseca, mediana preživetja pri bolnikih pa še ni dosežena. Plato preživetja na krivulji preživetja ni nakazan. Attal navaja mediano preživetja 58 mesecev in verjetnost sedemletnega preživetja bolnikov, zdravljenih s tandemsko avtologno PKMC, 42 %. Slednje je bilo pri bolnikih, ki jih je zdravil samo z enojno avtologno PKMC, le 21 %.⁷

Zaključimo lahko, da so rezultati našega zdravljenja s tandemsko avtologno PKMC primerljivi s podatki iz dostopne literature, tako v smislu zapletov kot učinkovitosti zdravljenja. Za natančnejšo analizo in razčlenitev rezultatov zdravljenja pa moramo začeti dosledno opravljati in transplantacijskemu centru tudi posredovati zahtevane podatke, začenši z IPI prognostičnim indeksom. Poseben pomen med preiskavami ima citogenetika, tako kariotip kot ciljne preiskave FISH.

Literatura

1. Sporn JR, McIntyre OR. Chemotherapy of previously untreated multiple myeloma patients: an analysis of recent treatment results. *Semin Oncol* 1986; 13: 318–25.
2. Bergsagel DE. Is aggressive chemotherapy more effective in the treatment of plasma cell myeloma? *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 159–61.
3. Palombo A, Giaccone L, Bertola A, Pregno P, Bringhen S, Rus C, et al. Low-dose thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage therapy for advanced myeloma. *Haematologica* 2001; 34: 229–34.

4. Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, Siegel D, Irwin D, Richardson PG, et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapse or refractory myeloma. *Br J Haematol* 2004; 127: 165-72.
5. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomised trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 335: 91-7.
6. Barlogie B, Jagannath S, Vesole DH, et al. Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. *Blood* 1997; 89: 789-93.
7. Attal M, Harousseau JL, Facon T in sod. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349: 2495-502.
8. Mlakar U, Andoljšek D, Fikfak N, Glaser M, Grat M, Grmek-Zemljic T, Preložnik-Zupan I, Pretnar J, Zver S. Smernice za odkrivanje in zdravljenje diseminiranega plazmocitoma. *Zdrav Vestn* 2006; 75: 3-8.
9. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20: 1467-73.
10. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. IDSA 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730-51.
11. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med* 2007; 356: 1110-20.
12. Harousseau JL, Attal M, Leleu X, et al. Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed myeloma. *Haematologica* 2006; 91: 1498-505.
13. Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *Blood* 2005; 106: 4050-63.
14. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Clinical implications of t(11;14), t(4;14) and -17p13 in myeloma patients with high dose therapy. *Blood* 2005; 106: 2837-40.

Prispelo 2008-02-25, sprejeto 2008-03-04