

# Myeloma multiplex kezelése

Gadó Klára<sup>1</sup>, Gopcsa László<sup>1</sup>, Pálóczi Katalin<sup>1</sup>, Domján Gyula<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Országos Haematológiai és Immunológiai Intézet, Csontvelőátültető és Immuntherápiás Osztály,

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem Egészségtudományi Kar, Belgyógyászati és Geriátriai Klinika, Budapest

A myeloma multiplex malignus hematológiai betegség, melyre a plazmasejtek klonális csontvelői proliferációja jellemző. Az összes daganatos megbetegedés 1%-áért, a rosszindulatú vérképzőrendszeri betegségek 10%-áért tehető felelőssé. Gyakorisága az életkor előrehaladtával nő, a diagnózis felállításakor az átlagos életkor 70 év. A klinikai képre elsősorban a csontvelői működés elégtelensége, a fertőzésre való fogékonyság, csontfájdalom, patológiás csonttörések, hypercalcaemia, veseelégtelenség kialakulása jellemző. A betegség mai tudásunk szerint nem gyógyítható, bár a kezelésben bekövetkező fejlődés eredményeképpen napjainkban az átlagos túlélési idő 3 év, szemben az 1950-es évekre jellemző 7 hónappal. Ez a kemoterápia fejlődésén kívül a jobb diagnosztikus lehetőségeknek, valamint a szupportív kezelés eredményességének – infekciók, hypercalcaemia, veseelégtelenség kezelése – is köszönhető. A melphalan alkalmazása (önmagában, vagy prednisolonnal kombinálva) évtizedeken keresztül a myeloma multiplex terápiájának „arany standard”-ját jelentette. Bár a különböző kombinált kemoterápiás sémák csalódást jelentettek abban az értelemben, hogy nem eredményezték a teljes túlélési idő jelentős megnövekedését, azonban az eseménymentes túlélés és az életminőség javulásához vezettek. Az igazán nagy áttörést a hemopoetikus őssejt-adás védelmében végzett nagy dózisú citosztatikus kezelés jelentette, mely a teljes túlélési időt is megnövelte. Az egyetlen olyan beavatkozás napjainkban, amely a gyógyulás esélyét kínálja, az allogén csontvelő-átültetés. Ez azonban csak a HLA-identikus testvérdonorral rendelkező, viszonylag fiatal betegek számára elérhető lehetőség, és jelentős toxicitással jár. Az interferon- $\alpha$  szerepével kapcsolatosan nem egységes a szakirodalom; úgy tűnik, alkalmazásával a remisszió időtartama növelhető. Manapság az ún. „szekvenciális kezelés” alkalmazása került előtérbe: indukciós kemoterápia, melyet őssejtadás védelemben végzett nagy dózisú kemoterápia követ. A bisphosphonatok nemcsak a csontfájdalmak csökkentésében és a csontlaesiók kezelésében játszanak szerepet, ma már az is ismert, hogy direkt tumorelles határuk hozzájárul a betegség visszaszorításához. A betegség patomechanizmusának jobb megismerése új terápiás lehetőségeket vet fel: a myeloma sejtek egyik legfontosabb növekedési faktora, az interleukin-6 hatásának antagonizálása, valamint az idiotipus vakcináció, melyek eredményességére a jövőben kaphatunk választ. *Magyar Onkológia 45:23–30, 2001*

Multiple myeloma (MM) is a haematological malignancy characterised by the clonal expansion of malignant plasma cells within the bone marrow. It accounts for 10% of all haematological malignant diseases and 1% of all malignancies. The median age of patients at the time of the diagnosis is 70 years. The characteristic clinical features of MM are bone marrow failure, susceptibility to infections, bone pain, pathological bone fractures, hypercalcaemia, and renal failure. Though MM is currently incurable, the important progress in chemotherapy has resulted in an improvement in survival from a median of 7 months in the 1950-ies to about 3 years today. Advances in the diagnosis and in supportive treatment of infections, hypercalcaemia, and renal failure also contributed to the prolongation of survival. For decades, the gold standard of treatment had been oral melphalan alone or in combination with prednisolone. Combination chemotherapy has not improved overall survival (OS), but these regimens have led to the prolongation of event-free survival (EFS) and also to a better quality of life. High-dose chemotherapy with haemopoietic stem cell rescue resulted in a great improvement in EFS as well as OS. For those very few who have an HLA-compatible donor and are under 55, allogeneic bone marrow transplantation offers the best hope of survival but comes at a greatly increased risk of toxicity. There are conflicting data in the literature concerning the role of interferon- $\alpha$ ; it seems to be able to prolong the duration of the plateau phase. Current treatment is moving towards an approach using sequential therapy. This involves induction therapy proceeding to high-dose chemotherapy with some form of stem-cell rescue. Bisphosphonates reduce hypercalcaemia, bone pain and can inhibit bone destruction. They also possess a direct antitumor activity. The better understanding of the pathomechanism of the disease gives the opportunity of the application of new therapeutic modalities such as antagonising the effect of interleukin-6 (IL-6), or idiotype vaccination. *Gadó K, Gopcsa L, Pálóczi K, Domján Gy. Therapy of multiple myeloma. Hungarian Oncology 45:23–30, 2001*



Közlésre érkezett: 2000. október 30.

Elfogadva: 2001. január 17.

Levelezési cím: Domján Gyula, Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi Kar, Belgyógyászati és Geriátriai Klinika, Budapest, 1389 Pf. 112. Tel/Fax: 451-36-57, E-mail: domjian@mail.hu

## Bevezetés

A myeloma multiplex (MM) a B-sejtes differenciálódás terminális szakaszát képviselő klonális plazmasejtes lymphoproliferációk leggyakoribb típusa (a malignus lymphomák REAL osztályozása a B-sejtes lymphomák közé sorolja). A malignus transzformáció többlépcsős folyamat eredményeként alakul ki.

Az MM diagnózisának kritériuma a csontvelőben 10%-ot meghaladó plazmasejtarány, vagy plasmocytoma jelenléte, valamint legalább egy eltérés igazolása a következő három közül: emelkedett szérumban monoklonális fehérje- (M-protein) koncentráció (>3 g/dl); emelkedett vizelet M-protein-koncentráció; lyticus csontlaesio. Jellemző tünet a csontfájdalom, a fáradékonyság, fogyás, ismétlődő fertőzések. A stádiumbesorolás Salmon és Durie alapján a csontvelői plazmasejtarány, a hypercalcaemia, az anaemia jelenléte és mértéke, a monoklonális fehérje mennyisége, a csontlaesiók kiterjedtsége, illetve a vesekárosodás megléte, vagy hiánya alapján történik (29). Ha klinikai tünetek nincsenek jelen, de egyébként a diagnózishoz szükséges kritériumok megállapíthatóak, „smoldering” myelomáról beszélünk. Az MGUS (monoclonal gammopathy of unknown significance) esetében a szérumban M-protein koncentrációja <3 g/dl, a csontvelőben a plazmasejtek aránya nem éri el a 10%-ot, nincs sem anaemia, sem hypercalcaemia, és hiányoznak a klinikai tünetek is.

A „smoldering” myeloma és az MGUS elkülönítése azért is fontos, mert ezeket az entitásokat nem szükséges kezelni, csupán a beteg megfigyelése a feladatunk (38, 54).

Az MM esetében a terápia helyes megválasztásánál figyelembe kell vennünk az ismert prognosztikus faktorokat (szérumban  $\beta_2$ -mikroglobulin-koncentráció, C-reaktív-protein, plazmasejt festődési index, LDH, a kezdeti terápiára adott válasz); ezek segítenek annak megítélésében, hogy az adott terápiás megközelítés az adott beteg esetében várhatóan mennyire lesz eredményes. A beteg életkorára, társbetegségeire szintén tekintettel kell lennünk. Mivel általában a betegség meggyógyítása helyett a remisszió létrehozása és minél hosszabb ideig történő fenntartása lehet a magunk elé kitűzött feladat, nagy hangsúlyt kell helyoznünk az életminőség megőrzésére.

## Standard kemoterápia

Az Alexanian és mtsai által 30 évvel ezelőtt bevezetett melphalan hosszú ideig az MM standard terápiáját jelentette (2). A kezelésre a betegek 40-60%-a reagál, az átlagos túlélési idő 19-39 hónap. Komplet remisszió (CR) az esetek kevesebb, mint 5%-ában következik be. A folyamatos kezeléssel szemben az intermittáló adagolás részesíthető előnyben, mivel így gyorsabban érhető el remisszió, és kisebb csontvelői toxicitással kell számolni. A melphalan kezelés kedvezőtlen következménye lehet myelodysplasiás syndroma, illetve myeloblastos leukaemia kialakulása is. A kezelés során gyógyszer-rezisztencia fejlődik ki

és előbb, vagy utóbb valamennyi esetben relapszus következik be. Prednisonnal történő kombináció (MP) esetén a kezelésre reagálók aránya mintegy 20%-kal nagyobb, a túlélési idő 5 hónappal hosszabb, mint a melphalan önálló alkalmazása esetében (3). Nagy dózisu corticosteroid monoterápia az MP-kezeléshez hasonló terápiás választ eredményez, választandó kezelési mód patológiás csigolyafracturák, gerincvelői compressio fennállása esetén, valamint a súlyos myelocsuppressio elkerülése érdekében (5).

A cyclophosphamide a melphalannal azonos mértékben hatékony szer (56). Előnye, hogy a csontvelő működését kevésbé gátolja, és kevésbé nephrotoxikus. Napjainkban az alkilálószerek alkalmazásának elsősorban idősebb betegek esetében van létjogosultsága, amikor a fennálló társbetegségek az erősebb kezelést nem teszik lehetővé, így érhető el a legkisebb kockázat árán az életminőség megőrzése.

## Kombinációs kemoterápia

Mivel a melphalan-prednisonon kezelésre a betegeknek csupán 40-60%-a reagál, a túlélési idő sem haladja meg a 3 évet, nem védhetőek ki a relapszusok, és a kialakuló gyógyszer-rezisztencia is gátat vet a további kezelésnek, az 1970-es évektől kezdve többféle kombinált kemoterápiás sémát alkalmaztak az eredmények javításának reményében (9).

A leggyakrabban alkalmazott protokollok a VAD (vincristin, adriamycin, dexamethason), valamint vincristint (V), carmustint (B), melphalan (M), cyclophosphamidot (C), prednison (P) különféle kombinációkban tartalmazó sémák, mint a VBMCP, MCBP, VCMP, VBAP és VCAP.

Az 1980-as években több randomizált, prospektív vizsgálat hasonlított össze e kezeléseket az MP terápiával. Több vizsgálat eredménye szerint a túlélési idő tekintetében nem eredményesebb a kombinált kemoterápia (6, 39, 48, 51). Harley és mtsai vizsgálatában a rossz prognózisú betegek túlélési ideje MCBP-kezelést követően, míg a jó prognózisú betegek túlélése MP-kezelést követően bizonyult hosszabbnak (35). A Southwest Oncology Group (SWOG) 1983-ban megjelent tanulmánya szerint a VCMP/VBAP-kezelés mind a reagáló betegek aránya, mind a túlélés szempontjából eredményesebb volt az MP-kezelésnél (57). A vizsgálatok egy részében a reagáló betegek arányának növekedését észlelték, a túlélési idő növekedése nélkül (23).

A különböző kombinációkban szereplő glucocorticoid dózisát fontos tényezőnek tartják a nagyobb remissziós ráta és az átlagos túlélési idő növelése szempontjából (5).

A VAD és VAMP séma előnye az alkilálószereket tartalmazó kombinációkkal szemben a kisebb csontvelői toxicitás, és a remisszió gyorsabb elérésének lehetősége. Ezeket a kombinációkat célszerű választani, ha a későbbiekben autológ transzplantációt terveznek (49).

Az anthracyclin-származékok közül az idarubicin alkalmazása ajánlható, mivel kevésbé kar-

diotoxikus, és multidrug-rezisztencia esetén is mutat részleges hatékonyságot.

A vizsgálatok eredményét összegezve azt állapíthatjuk meg, hogy a kombinált kemoterápia javulást hozott a kezelésre reagáló betegek arányát tekintve, de a teljes túlélési idő megnyújtására nem alkalmas.

### Fenntartó kezelés

A kezelésre reagáló betegek ún. „plateau fázis”-t érnek el, mely a további kezelés ellenére fennálló reziduális betegség jelenlétével jellemezhető. A plateau fázis klinikailag és biológiai szempontból is bizonyos mértékig az MGUS-re emlékeztet, azzal az alapvető különbséggel, hogy MM-ben a relapszus elkerülhetetlenül bekövetkezik.

A kemoterápia ideális időtartama nehezen határozható meg. Több randomizált vizsgálat tanúsága szerint az MP-vel folytatott fenntartó kezelés nem befolyásolja a túlélést, viszont a myelodysplasiás szindróma és a másodlagos leukæmia kialakulásának kockázatát fokozza (20). Egyes szerzők szerint a kemoterápiát a plateau fázis elérését követően 4-6 hónapig, legfeljebb egy évig szükséges folytatni (50, 58).

Fenntartó kezelésként ma elsősorban az interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) ajánlható. A betegségben kifejtett tumorelles aktivitás mechanizmusa még ma sem teljesen tisztázott. Az IFN- $\alpha$  hatását vizsgáló összehasonlító tanulmányok eredménye meglehetősen ellentmondásos. Több vizsgálat szerint az IFN- $\alpha$ -kezelés 5-12 hónapra nyújtja a plateau fázis időtartamát (24, 43), más vizsgálatok ezt nem tudták megerősíteni (52). Az IFN- $\alpha$  fenntartó kezelés az említett vizsgálatokban szignifikáns mértékben javította a progressziómentes túlélést. Ami a túlélésre gyakorolt hatását illeti, a legtöbb vizsgálat nem talált lényeges különbséget az IFN- $\alpha$  alkalmazása és más kezelési mód, illetve a plateau fázisban szüneteltetett kezelési csoportok között (28). Több közlemény számol be az IFN- $\alpha$  és a glucocorticoidok együttes adásának kedvező hatásáról a plateau fázis kezelésében: az Italian Myeloma Study Group munkacsoport eredménye szerint az IFN- $\alpha$ /glucocorticoid csoport túlélési ideje jelentősen meghaladta a csak IFN- $\alpha$ -val kezelt betegek azonos mutatóját (22). Az interferon-kezelés hátránya, hogy nagyon drága, és hosszan tartó kezelés során az életminőséget jelentősen rontó toxikus hatások léphetnek fel (38). A magunk gyakorlatában a plateau fázis során interferon és glucocorticoid fenntartó kezelést alkalmazunk.

### Relapszus kezelése

A betegek többsége esetében az első kezelést követően átmeneti javulás után a betegség progressziál (monoklonális Ig és a csontvelői plazmasejtarány a kiindulási értéket 25%-nál nagyobb mértékben meghaladja), ilyenkor relapszusról beszélünk. Ismételten alkalmazott kezelésre 50%-uk mutat ismét javulást. Relapszus esetén a VAD protokoll a választandó kezelési mód (amennyi-

ben első alkalommal más terápiát kapott a beteg) (62). VAD-kezelésre általában gyorsan (2 ciklust követően) reagálnak a betegek, újabb remisszió mintegy 55%-ban következik be (42, 47). Rossz prognosztikai tényezőnek tartják a magas  $\beta_2$ -mikroglobulin-szintet, a korábbi anthracyclint tartalmazó kezelést, a hyperploiditást és a magas PLI-t (plasma-cell labelling index).

### Refrakter myeloma kezelése

Primer refrakter myelomáról beszélünk, ha a beteg nem reagál az első vonalbeli kezelésre. Relabáló refrakter betegség esetén az alkilálószerekkel, illetve más citosztatikummal szemben kifejlődő rezisztenciáról van szó. Ez a betegek 30-50%-át érinti. A refrakter betegség hátterében többféle mechanizmus állhat, legnagyobb jelentőséget az MDR1 gén (multidrug-rezisztencia) szabályozási zavarának tulajdonítanak, melynek következtében a P-glycoprotein fokozott expressziója következik be. Ez a fehérje megakadályozza a citosztatikum sejtbe történő bejutását. Az MDR kialakulását a hosszantartó doxorubicin, etoposide és vinca alkaloid kezelés indukálhatja és a hatékony kezelés legfőbb gátját jelentheti (63).

Az alkilálószerekkel szemben rezisztens betegek kezelésére VAD, vagy VBAD protokoll alkalmas. A VAD-kezeléssel azonos hatékonyságot mutatott nagy dózisú dexamethason adása (4). A VAD-kezelésre rezisztens betegek esetében kevés megoldás áll rendelkezésre. Ezek a mentő (salvage) kezelések 40%-os terápiás választ, de csak mintegy 4,5 hónapos átlagos túlélést eredményeznek. Ilyen kombináció lehet etoposide, cisplatin, cytarabine és dexamethason együttes alkalmazása (14), illetve a DC-IE protokoll (dexamethasone, cyclophosphamide, idarubicin, etoposide).

Az MDR áttörésében a P-glycoprotein gátlásának lehet szerepe. A verapamil, cyclosporin A, és a PSC833 (Valdospár) VAD-dal történő kombinációjának hatásával kapcsolatos vizsgálatok jelenleg human II klinikai fázisban vannak (63).

Ha reagálnak is a betegek ezekre a kezelésekre, a kedvező hatás időtartama igen rövid. Több vizsgálat tanúsága szerint a primer refrakter, illetve a relabáló beteg kezelésében a nagy dózisú kemoterápia lehet eredményes (27).

### Nagy dózisú kemoterápia autológ hemopoetikus őssejt-transzplantációval

Mivel a kombinált kemoterápia nem javította a túlélést, az utóbbi 15 évben egyre szélesebb körben alkalmazzák az autológ hemopoetikus őssejt-transzplantációt (ASCT) védelmében végzett nagy dózisú kemoterápiát (HDC). Ez a kezelési mód lehetővé teszi a kemoterápia dózisának jelentős emelését úgy, hogy a kezeléssel kapcsolatos mortalitás megfelelő betegkiválasztási feltételek mellett 10% alatt marad. Az ASCT kétféle módon történhet: autológ csontvelő-átültetés (ABMT), valamint autológ perifériás őssejt-transzplantáció (APSCT) formájában (37).

Ma mindazon 65-70 évnél fiatalabb beteg számára, aki más betegségben nem szenved, fel kell vetnünk az autológ perifériás őssejtadás védelmében végzett HDC lehetőségét. Mindaddig, amíg ennek lehetőségét véglegesen nem vetettük el, alkilálószerrel történő kezelést nem alkalmazunk, mivel ez az őssejtkészlet csökkenését eredményezi.

Általában 2-3 ciklus VAD jelenti a kezdő kezelést, mely során a betegség kemoszenzitivitása megítélhető, és a tumortömeg jelentős csökkenése érhető el. Ezt követően különböző sémák szerint őssejtmobilizáló kezelést kap a beteg, majd a perifériás őssejtgyűjtést végezzük el (ABMT esetén csontvelővétel történik). Ha a gyűjtés megtörtént, HDC adása után a beteg visszakapja saját őssejtjeit, melyek biztosítják számára a hemopoetikus sejtek újdonszaporodását.

Több vizsgálat eredménye szerint az ASCT védelemben végzett HDC jelentősen megnöveli a kezelésre reagáló betegek arányát, növeli a CR-t elérő betegek számát, javítja a progressziómentes, és a teljes túlélést. Frissen diagnosztizált betegek esetében a francia myeloma munkacsoport (IFM) 1990 és 1996 között vizsgálatot folytatott a HDC-ASCT és a hagyományos kemoterápia eredményeinek összehasonlítása céljából (melynek eredményeit napjainkban ismét összegezték mintegy 60 hónapos átlagos követési idővel). Eszerint 30-50%-os CR érhető el, a 6 évig tartó eseménymentes túlélés 25%, a teljes túlélés 43% volt, szemben a hagyományos kombinált kemoterápiát kapó betegeknél elért 14, illetve 28%-kal (12).

### Őssejtmobilizálás

A perifériás vér alkalmasabb őssejtforrásnak bizonyult, mint a csontvelő, így napjainkban az APST kezdő kizorítani az ABMT-t, mivel gyorsabb engraftmentet eredményez, kisebb a tumorsejtkontamináció, kevesebb a transzplantációs szövődmény, és költségkímélőbb az eljárás. Ezt 1997-ben tette közzé az IFM vizsgálata 78 ABMT és 84 APST utáni periódusban értékelt beteg kapcsán; az utóbbi csoportban az aplasia időtartama, a transzfúziós igény lényegesen alacsonyabb volt, a túlélési adatok nem mutattak különbséget (36).

Az őssejtmobilizálás technikája körül már korántsem ekkora az egyetértés. Leggyakrabban alkalmazott eljárás nagy dózisu cyclophosphamide (2,5-7 g/m<sup>2</sup>) és G-CSF, vagy GM-CSF kombinációja (15). A spanyol myeloma munkacsoport vizsgálata szerint G-CSF önálló alkalmazásával is eredményes az őssejtgyűjtés, előnye, hogy jóval kevésbé toxikus (1). Demirer leghatékonyabbnak a cyclophosphamide (4 g/m<sup>2</sup>) - etoposide (3x200 mg/m<sup>2</sup>/nap) - G-CSF (10 mg/kg/nap) kombinációt találta (26).

A mobilizálható őssejtek mennyisége nagymértékben függ a megelőzően alkalmazott kezeléskéntől: az alkilálószerrel, nitrosourea, IFN- $\alpha$ , radio-terápia csökkenteni a CD34<sup>+</sup> sejt-készletet. A megfelelő engraftmenthez szükséges CD34<sup>+</sup> sejt-szám is függ a korábbi kezelésektől: hosszú ideig (2 évnél tovább) kezelt betegek kétszer annyi CD34<sup>+</sup> sejtet

transzplantálhatóak csak biztonsággal, mint a korábban kezelést nem kapott betegek (65).

### Kondicionáló kezelés

Nem tudjuk, melyik az optimális HDC kezelés. Barlogie és mtsai 1987-ben bevezetett protokollja óta 140 mg/m<sup>2</sup> melphalan egésztest-besugárzással (TBI) együtt a leggyakrabban alkalmazott kondicionáló kezelés (13, 34). 1990 és 1996 között a francia myeloma munkacsoport (IFM) már említett prospektív, randomizált vizsgálata szintén ezt a kondicionáló kezelési módot tartalmazta. Melphalan önmagában is használatos 200 mg/m<sup>2</sup> dózisban, az eredmények nem maradtak el a TBI-vel együtt történő alkalmazás esetén elérttől (40), sőt, az IFM jelenleg is folyamatban lévő vizsgálatának előzetes eredményei alapján kevésbé tűnik toxikusnak, mint a melphalan + TBI, és gyorsabb hematológiai rekonstitúciót tesz lehetővé. Valószínűleg a vizsgálat befejeztével ez válik a standard kondicionáló kezelési móddá. Ismertek más kondicionáló sémák is, így melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> - cyclophosphamide 120 mg/kg (66), busulfan 15 mg/kg - cyclophosphamide 120 mg/kg (59), melphalan 90 mg/m<sup>2</sup> - cyclophosphamide 120 mg/kg - busulfan 16 mg/kg (55), ezek hatékonyságát az ígéretes kezdeti eredmények mellett további vizsgálatoknak kell bizonyítaniuk.

A HDC optimális időzítése, a betegek kiválasztásának szempontjai tekintetében még nem született konszenzus. Egyes szerzők szerint hasonló túlélési arány érhető el primer refrakter beteg, relapsusban történő alkalmazás, valamint a diagnózis felállításának időpontjában megkezdett kezelés esetében (30). Mások primer refrakter myeloma egy éven belül megkezdett HDC kezelése esetén bizonyították a kezelés előnyös voltát (7). Mégis, a legutóbb befejezett vizsgálatok többsége a betegség minél korábbi szakaszában (lehetőleg 12 hónapon belül) megkezdett HDC mellett teszi le voksát (12, 66). Egyetértés látszik körvonalazódni az újonnan diagnosztizált, 55 évnél fiatalabb, III. stádiumban lévő, kezdő kemoterápiára jól reagáló betegek HDC-ASCT kezelésének javallatával kapcsolatban, amint azt az 1999-ben megjelent Delphi-panel analízis is megfogalmazza (32).

Összegezve megállapítható, hogy a HDC-ASCT indikációja elsősorban a primer refrakter betegek, és a kezdeti kemoterápiára jól reagáló betegek intenzifikációs kezelése.

Primer refrakter betegekkal kapcsolatosan végzett vizsgálatok 65-88%-os terápiás választ, 2 év után 80%-os túlélést, 21 hónap átlagos progressziómentes túlélést, 47 hónap teljes túlélést igazoltak (30). Az eredmények arra utalnak, hogy a tumorrezisztencia áttörhető nagy dózisu kemoterápiával, ezért rendkívül fontos, hogy a primer rezisztenciát a kellő időben megállapítsuk. Ezzel elkerülhető a hosszasan alkalmazott kemoterápia őssejtkárosító hatása, amely az őssejtgyűjtést akadályozza meg, valamint a másodlagos MDS, leukémia kialakulását sem kockáztatjuk.

A kemoterápiára érzékeny betegek intenzifikációs kezeléseként alkalmazott autotranszplan-

táció a hagyományos kemoterápiához képest lényegesen jobb eredményeket tudhat magáénak. Míg a hagyományos kemoterápia nagyon alacsony CR-t (kb. 5%) eredményez, az ASCT esetében a kezelésre a betegek 90%-a reagál, ezek 25-70%-a (átlagosan 50%) CR (45). A CR megítélésénél óvatosan kell eljárunk, mivel a paraprotein clearance viszonylag lassú folyamat: 6 hónapnál is hosszabb idő telhet el addig, míg kimutathatósága megszűnik (61). A komplett remisszió arányának emelkedése együtt járt a progressziómentes túlélés hosszabbodásával (3 év), ez 6-10 hónapos többletet jelent a hagyományos kemoterápia eredményéhez képest. Bár a követési idő a vizsgálatok jelentős részében még rövid a teljes túlélés értékeléséhez, a kalkulált teljes túlélési idő 5 év körül mozog, 3 év után a betegek 70%-a van életben (16).

Végstádiumú vesebetegeken végzett vizsgálatok szerint ezek a betegek is tolerálják a nagy dózisú melphalan kezelést, a toxicitás nem nő számottevően, mivel a melphalan clearance nem változik lényegesen. CR is elérhető a vesefunkció javulása mellett (46), tehát a renalis insufficiencia nem kontraindikációja a HDC terápiának.

Bár a CR-t elérő betegek száma nagyobb, a túlélés hosszabb, mint a korábban alkalmazott kezelési módok mellett elérhető volt, a túlélési görbék nem rendelkeznek plateau fázissal, azaz ez a terápia sem alkalmas a betegség meggyógyítására.

Mivel a vizsgálatok alapján a CR arányának növekedése a túlélés hosszabbodásával párhuzamosan változott, a további próbálkozások a CR-arány növelését célozták meg. Ennek egyik módja a kondicionáló kezelés hatékonyságának javítása. Másik lehetséges megközelítés a tisztított őssejtkészítmények alkalmazása; a relapszus gyakoriságát egyelőre nem sikerült ilyen módon csökkenteni (58).

Az autotranszplantáció elterjedésével a refrakter betegség egy új fajtája jelent meg: az autotranszplantáció után relabáló betegek. Tricot és mtsai vizsgálata szerint ezeken a betegeken egy újabb transzplantáció lényegesen meghosszabbította a túlélést azokhoz a betegekhez képest, akik csak hagyományos kemoterápiában részesültek a relapszus után (64).

A relapszusok leküzdésében a legszélesebb körben elterjedt stratégia az IFN- $\alpha$  alkalmazása ASCT után a terápiás válasz időtartamának meghosszabbítása céljából. Cunningham által közölt randomizált vizsgálat eredményei szerint az IFN-kezelés lényegesen meghosszabbította a progressziómentes túlélést (46 hónap szemben 27 hónappal) (25). Az IFN- $\alpha$ -t dexametasone-nal is kombinálják, kihasználva a két vegyület ismert szinergista hatását.

Kísérleti stádiumban van több újszerű próbálkozás. Az egyik cyclosporine alkalmazása graft versus myeloma hatás elősegítése céljából (33). A másik megközelítés a myeloma sejtklon idiótípus-determinánsai ellen T-sejtes immunválasz indukálása, vagy autológ dendritikus sejtekhez kapcsolt tumorspecifikus M komponens idiótípussal történő vakcináció (19).

## Tumorsejt-kontamináció

Mint említettük, mind a csontvelőből, mind a perifériás vérből gyűjtött sejtek tartalmaznak tumorsejtet. A készítmény tumorsejt-kontaminációja az alkalmazott módszer szenzitivitásától függően az esetek 60-96%-ában mutatható ki. Az apheresis első napjaiban kisebb, míg az ötödik-hatodik napon egyre nagyobb arányban szennyezett a készítmény tumorsejtekkel. Feltételezhető volt, hogy a tumorsejt-kontamináció hozzájárul az autotranszplantációt követő relapszus kialakulásához. A kontamináció csökkentésére szolgál a különböző tisztítási eljárások (purging).

Alapvetően két megközelítési mód lehetséges: monoklonális antitestek segítségével depletálják a kóros sejteket, vagy szelektálják a CD34<sup>+</sup> sejteket. Az előbbi technika bonyolultsága miatt kevésbé terjedt el. A CD34<sup>+</sup> sejtek szelekciója elvileg ideálisnak tűnik, mivel a tumorsejtek ezt a sejtfelszíni markert nem hordozzák, s valóban, a tumorsejt-kontamináció átlagosan 3 nagyságrenddel csökkenthető ilyen módon. Sajnos, annak ellenére, hogy a CD34<sup>+</sup> sejt-szelektált készítménnyel transzplantált betegek több, mint felénél tumorsejt nem mutatható ki, a relapszus gyakoriságában ez az eljárás lényeges változást nem hozott (60), viszont hátráltatja a hematológiai és immunológiai visszatérést. Mindezek alapján az tűnik valószínűnek, hogy a relapszus valójában a nem megfelelő hatékonyságú kondicionáló kezelés következménye, és nem az autograft tumorsejt-kontaminációja miatt következik be.

## Prognosztikus faktorok

Nagyon fontos a terápia indikációjakor a prognosztikus faktorok számbavétele. Az IFM 94 vizsgálat egyszerű, ill. tandem ASCT eredményeit vizsgálva arra a következtetésre jutott, hogy a  $\beta_2$ -mikroglobulin az egyetlen szignifikáns prognosztikus faktor. A jó prognózisú ( $\beta_2$ -mikroglobulin <3 mg/l) betegcsoportban a 3 éves túlélés valószínűsége a kettős transzplantációs csoportban volt nagyobb, míg a rossz prognózisú betegeknél ( $\beta_2$ -mikroglobulin >3 mg/l) a 3 éves túlélés nem különbözött a kétféle transzplantáció közötti összehasonlításban. A legtöbb vizsgálat szerint az alacsony szérum  $\beta_2$ -mikroglobulin- és CRP-szinttel rendelkezők, a 45 évnél fiatalabbak, I, II klinikai stádiumban lévők, a transzplantáció előtt CR-t elérő betegek, megelőzően egy sorozat kemoterápiát kapó, radioterápiában nem részesülő betegek, valamint kromoszóma-transzlokációval, illetve a 11-es és 13-as kromoszóma egyéb hibáival nem rendelkező betegek számíthatnak HDC-ASCT-t követően a legjobb eredményre (66).

## Allogén csontvelő-átültetés

Ma az egyetlen eljárás, amely a myelomában szenvedő betegek kis része számára a gyógyulás esélyét jelentheti, az allogén csontvelő-átültetés. Ennek során a nagy dózisú kemoterápiát követően egy megfelelően kiválasztott egészséges

egyén őssejtjeit kapja vissza a beteg. Ezek az őssejtek nem voltak kitéve a kemoterápia károsító hatásainak, és nem tartalmaznak tumorsejteket sem. További előny, hogy a donor T-sejtek által kifejlesztett graft versus myeloma hatás hatékonyan közrejátszhat a reziduális tumorsejtek eliminációjában.

Sajnos az eljárás számos hátránnyal is rendelkezik, a transzplantációval összefüggő halálozás az eddigi vizsgálatok szerint 15–56%, a legtöbb munkacsoport adata szerint 40% felett mozog. Ez elsősorban az infekciók, a kondicionáló kezelés következtében kialakult toxikus ártalmak, és az akut, illetve krónikus graft versus host betegség (GVHD) következménye.

Jelenleg ez a beavatkozás az 50 évnél fiatalabb, HLA-azonos donorral rendelkező beteg esetében jöhet szóba (elsősorban testvér donorral rendelkezők számára ajánlható), ami azt jelenti, hogy a myelomás betegek kevesebb, mint 10%-a számára lehet választandó eljárás.

A vizsgálatok többsége viszonylag magas arányban (26–78%) számol be komplett remisszióról (16, 44). Az EBMT 162 beteg eredményét feldolgozó tanulmánya 66% CR-t, 6 év múlva 34%-os progressziómentes túlélést említ, mindössze 9 beteg maradt komplett remisszióban több, mint négy évig (21). Más adatok szerint az allogén transzplantáción átesett betegek 10-20%-a hosszú túlélésre számíthat, potenciálisan gyógyulhatnak tekinthető (58). Tekintetbe véve a magas transzplantációval kapcsolatos halálozást, a teljes túlélés nem jobb, mint az autológ transzplantáció esetében. Gahrton 25 iker donorral végzett transzplantációról számol be: 68%-os CR-t sikerült elérni, a relapszusarány alacsonyabb volt, mint az autológ átültetés esetében, 2 beteget vesztek el transzplantációval összefüggő toxicitás következtében, további 6 beteg a betegség progressziója miatt halt meg. Véleménye szerint syngen transzplantációt kell választani, amennyiben a páciensnek donorként alkalmas ikertestvére van (31).

A transzplantációhoz kapcsolódó szövődmények csökkentésére növekedési faktorok alkalmazása, allogén perifériás őssejt-transzplantáció, az őssejtkészítmény T-sejt-mentesítése, illetve egyéb ex vivo manipulációk szolgálhatnak. Donor lymphocita infúzió megfelelő módon alkalmazva növelheti a graft versus myeloma hatást anélkül, hogy a GVHD kialakulásának kockázata jelentősen fokozódna. A relapszusok elkerülése céljából fenntartó kezelésként interferon alkalmazható.

### Kiegészítő kezelés

A kemoterápia kiegészítéseként még számos kezelési eljárást kell alkalmaznunk az optimális életminőség elérése, a betegség és a kemoterápia szövődményeinek elhárítása céljából.

A veseelégtelenség, hypercalcaemia megfelelő kezelése, neutropenia esetében kolóniastimuláló faktor adása, az infekciók hatékony kezelése mind hozzájárul a betegség kezelésében elért eredmények javulásához.

Az anaemia esetenként jól reagál erythropoetin-kezelésre.

A lyticus csontlaesiók, osteoporosis, fracturák, gerincvelői compressio, csontfájdalom, hypercalcaemia kezelése komplex feladat, melyben a belgyógyász, ortopéd, idegsebész, radiológus szakorvos együttműködése elengedhetetlen. A fájdalom csillapításában az analgetikumok, izomrelaxánsok mellett a radioterápiának, a gerinc corsette-tel való támasztásának egyaránt szerepe van. A bisphosphonatok bevezetése a csontmanifesztációk és a hypercalcaemia kezelésében jelentős előrelépést jelent.

### Bisphosphonatok alkalmazása

A bisphosphonatok több generációja közül a clodronattal és a pamidronattal kapcsolatosan rendelkezőnk nagyszámú beteganyagban végzett kettős vak placebokontrollos vizsgálat által igazolt kedvező eredményekkel. Mindkét vegyület jelentősen csökkentette a betegségre jellemző csonttelérések kialakulását, mérsékelte a csontfájdalmat. A pamidronat in vitro egy nagyságrenddel hatékonyabb a clodronatnál (18) és apoptosist indukáló hatással is rendelkezik, mely nemcsak az osteoclast, hanem a myeloma sejteken is érvényesül. Tumorelleses aktivitásához interleukin-6- (IL-6) szintézist gátló tulajdonsága is hozzájárul (11).

A bisphosphonatok hatásmechanizmusának újabban igazolt összetevői az adhéziós molekulákra, a matrix metalloproteázokra és a gamma-delta T-sejtek expansziójára gyakorolt hatás. Ezek révén befolyásolhatják a kialakuló gyógyszerrezisztenciát, valamint a tumorsejtek invázióját (53). Jelenleg több új származékkal (ibandronate, zoledronate) kapcsolatosan folynak klinikai vizsgálatok.

### Új stratégia a kezelésben: immunmoduláció

Az immunmodulációnak fontos szerepet tulajdonítanak a minimális reziduális betegség kezelésében. Az immunrendszer befolyásolására többféle megközelítéssel történtek vizsgálatok. A növekedési faktorok közül az IL-6 szintézisét, vagy hatását gátló vegyületek (pl. IL-6 receptor-antagonista, szolubilis IL-6 receptor) emelhetők ki. Az MGUS-ből MM-be történő átalakulásban az interleukin-1 $\beta$ -nak (IL-1 $\beta$ ) lehet jelentősége, ez újabb terápiás célpontként szerepel. A CD8<sup>+</sup>-depletált donor lymphocita-infúzió a graft versus myeloma hatásban eredményes. A dendritikus sejtek tumorelleses T-sejt-populációt aktiváló hatása fokozható különféle ex vivo eljárásokkal (myeloma sejt-dendritikus sejt fúzió). A dendritikus sejtek felhasználhatók vakcinációs terápia céljára is. A vakcináció alkalmas lehet a reziduális tumorsejtek hosszantartó gátlására, így a remisszió megnyújtásában lehet szerepe. A vakcina irányulhat különféle tumorantigének ellen, és folynak vizsgálatok a myeloma paraprotein ellen termelt immunsavóval is (10, 41).

A thalidomide tumorelles hatását szolid tumorok mellett rosszindulatú vérképzőrendszeri betegségekben, többek között myeloma kezelésében is kipróbálták. Tumorelles aktivitása érújdonképződést gátló tulajdonságával áll összefüggésben. A T lymphocyták szubpopulációi arányának, sejtfelszíni molekuláik expressziójának befolyásolása, a sejtadhézió modulációja szintén hozzájárulhat myeloma-ellenes aktivitásához.

Jelenleg fázis II vizsgálatokban bizonyítják refrakter myelomában kifejtett kedvező hatását (8). Refrakter myelomában a különféle terápiákon (alkiláló kezelés, VAD, HDC-ASCT) átesett, több, mint 2 éve kezelés alatt álló betegek 26%-a esetében észleltek terápiás választ, a remisszió átlagos tartama 7 hónap volt (17).

Az MM kialakulásának, a tumorprogresszió folyamatainak mélyebb megértése feltehetően még több terápiás célpont megismerését, hatékonyabb terápiás megoldások bevezetését teszi majd lehetővé.

## Irodalom

- Alegre A, Díaz-Mediavilla J, San Miguel JF, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a report of 259 cases from the Spanish Registry. *Bone Marrow Transplant* 21:133-140, 1998
- Alexanian R, Bergsagel DE, Migliore PJ, et al. Melphalan therapy for plasma cell myeloma. *Blood* 31:1-9, 1968
- Alexanian R, Haut A, Khan AU, et al. Treatment for multiple myeloma. *JAMA* 208:1680-1685, 1969
- Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. High-dose glucocorticoid treatment of resistant myeloma. *Ann Intern Med* 105:8-11, 1986
- Alexanian R, Dimopoulos M, Delasalle K, et al. Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood* 80:887-890, 1992
- Alexanian R, Dimopoulos M. The treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 330:484-489, 1994
- Alexanian R, Dimopoulos M, Smith T, et al. Early myeloablative therapy for multiple myeloma. *Blood* 84:4278-4282, 1994
- Alexanian R, Weber D. Thalidomide for resistant and relapsing myeloma. *Semin Hematol* 37 (Suppl 3):22-25, 2000
- Anderson KC, Hamblin TJ, Traynor A. Management of multiple myeloma. *Semin Hematol* 36 (Suppl 3):3-8, 1999
- Anderson KC, Lust JA. Role of cytokines in multiple myeloma. *Semin Hematol* 36 (Suppl 3):14-20, 1999
- Aparicio A, Gardner A, Tu Y, et al. In vitro cytoreductive effects of multiple myeloma cells induced by bisphosphonates. *Leukemia* 12:220-229, 1998
- Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *Intergroupe Français du Myelome*. *N Engl J Med* 335:91-97, 1996
- Barlogie B, Alexanian R, Dicke K, et al. High dose chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation for resistant myeloma. *Blood* 70:869-872, 1987
- Barlogie B, Velasquez WS, Alexanian R, et al. Etoposide, dexamethasone, cytarabine, and cisplatin in vincristine, doxorubicin, and dexamethasone-refractory myeloma. *J Clin Oncol* 7:1514-1518, 1989
- Barlogie B, Anderson KC, Berenson J, et al. Transplants for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 116 (Suppl 1):234-239, 1995
- Barlogie B, Jagannath S, Vesole D, et al. Autologous and allogeneic transplantation for multiple myeloma. *Semin Hematol* 32:31-44, 1995
- Barlogie B, Desikan R, Eddlemon P, et al. Thalidomide is an active agent in multiple myeloma. Abstracts of VII International Multiple Myeloma Workshop, Stockholm, Sweden, p 47 (abstr), 1999
- Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med* 334:488-493, 1996
- Bergenbrant B, Yi Q, Österborg A, et al. Modulation of anti-idiotypic immune response by immunization with the autologous M component protein in multiple myeloma patients. *Br J Haematol* 92:840-846, 1996
- Bergsagel DE, Bailey AJ, Langley GR, et al. The chemotherapy of plasma cell myeloma and the incidence of acute leukemia. *N Engl J Med* 301:743-748, 1979
- Björkstrand BB, Ljungman P, Svensson H, et al. Allogeneic bone marrow transplantation versus autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a retrospective case-matched study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 88:4711-4718, 1996
- Boccardo M, Argentino C, Avvisati G, et al. Melphalan and prednisone (MP) followed by interferon plus dexamethasone improves remission duration of myeloma patients (abstract). *Blood* 90 (Suppl 1):355a, 1997
- Boccardo M, Palumbo A, Argentino C, et al. Conventional induction treatments do not influence overall survival in multiple myeloma. *Br J Haematol* 96:333-337, 1997
- Browman G, Bergsagel DE, Sicheri D, et al. Randomized trial of interferon maintenance in multiple myeloma: a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 13:2354-2360, 1995
- Cunningham D, Paz-Ares L, Milan E, et al. High dose melphalan and autologous bone marrow transplantation as consolidation in previously untreated myeloma. *J Clin Oncol* 12:759-763, 1994
- Demirer T, Buckner CD, Gooley T, et al. Factors influencing collection of peripheral stem cells in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 17:937-941, 1996
- Dimopoulos MA, Hester J, Huh Y, et al. Intensive chemotherapy with blood progenitor transplantation for primary resistant myeloma. *Br J Haematol* 87:730-734, 1994
- Drayson MT, Dunn JA, Olujuhungbe AB, et al.  $\alpha$ -2 interferon treatment used in plateau phase of multiple myeloma increases relapse-free survival but not overall survival (abstract). *Blood* 88 (Suppl 1):586a, 1996
- Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma: correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 36:842-854, 1975
- Ferland JP, Revaud P, Chevret SC, et al. Early versus late high dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma (abstract). *Blood* 88 (Suppl 1):685a, 1996
- Gahrton G, Svensson H, Björkstrand B, et al. Syngeneic transplantation in multiple myeloma - a case-matched comparison with autologous and allogeneic transplantation. *European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant* 24:741-745, 1999
- Gale RP, Park RE, Dubois RW, et al. Delphi-panel analysis of appropriateness of high-dose therapy and bone marrow autotransplants in newly diagnosed multiple myeloma. *Leuk Lymph* 33:511-519, 1999
- Giralt S, Weber D, Colome M, et al. Phase I trial of cyclosporine-induced autologous graft-versus-host disease in patients with multiple myeloma undergoing high-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue. *J Clin Oncol*, 15:667-673, 1997
- Goldschmidt H, Hegenbart U, Wallmeier M, et al. Peripheral blood progenitor cell transplantation in multiple myeloma following high-dose melphalan-based therapy. *Recent Results Cancer Res* 144:27-35, 1998
- Harley JB, Pajak TF, McIntyre OR, et al. Improved survival of increased risk myeloma patients combined triple-alkylating-agent therapy: a study of the CALGB. *Blood* 54:13-22, 1979

36. Harousseau JL, Facon T, Mary JY, et al. What is the optimal timing of autologous transplantation in multiple myeloma? VI International Workshop on Multiple Myeloma, Boston 1997
37. Harousseau JL. High-dose therapy in multiple myeloma. Fifth Congress of the European Haematology Association Birmingham, UK, 2000
38. Huang YW, Hamilton A, Arnuk OJ, et al. Current drug therapy for multiple myeloma. *Drugs* 57:485-506, 1999
39. Kidahl-Anderson O, Bjark P, Bondevik A, et al. Multiple myeloma in central Norway 1981-1982: a randomized clinical trial of 5-drug combination therapy versus standard therapy. *Scand J Haematol* 37:243-248, 1986
40. Kovacovics TJ, Delaly A. Intensive treatment strategies in multiple myeloma. *Semin Hematol* 34 (Suppl 1):49-60, 1997
41. Kwak LW, Thielemans K, Massaia M. Idiotypic vaccination as therapy for multiple myeloma. *Semin Hematol* 36 (Suppl 3):34-37, 1999
42. Lokhorst HM, Meuwissen JA, Bast EJ, et al. VAD chemotherapy for refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 71:25-30, 1989
43. Ludwig H, Cohen AM, Polliak A, et al. Interferon-alpha for induction and maintenance in multiple myeloma: results of two multicenter randomized trials and summary of other studies. *Ann Oncol* 6:467-476, 1995
44. Marit G, Facon T, Louet JP, et al. Allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma. A report of the Societe Francaise de Greffe de Moelle (abstract). *Blood* 90 (Suppl 1):226a, 1997
45. Masszi T. Óssejt-transzplantáció myelomában. *Magyar Belorvosi Archivum* 50:71-74, 1997
46. Mehta J, Ayers D, Mattox S, et al. High dose melphalan and autotransplantation in myeloma with renal impairment: a matched-pair comparison with patients without renal failure (abstract). *Blood* 90 (Suppl 1):419a, 1997
47. Monconduit M, Le Loet X, Bernard J, et al. Combination chemotherapy with VAD for refractory or relapsing multiple myeloma. *Br J Haematol* 63:599-601, 1986
48. Oken MM, Tsiatis A, Abramson M, et al. Evaluation of intensive (VBMCP) vs standard (MP) therapy for multiple myeloma (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 26:203, 1987
49. Oken MM. Multiple myeloma: prognosis and standard treatment. *Cancer Invest* 15:57-64, 1997
50. Pálóczi K, Kelényi G (szerk). *Non-Hodgkin lymphoma*. p197-200 Springer, 1998
51. Pavlovsky S, Corrado C, Santarelli MT, et al. An update of two randomized trials in previously untreated multiple myeloma comparing melphalan-prednisolone versus three and five drug combinations: a GALTA study. *J Clin Oncol* 6:769-775, 1988
52. Peest D, Deicher H, Coldewey R, et al. A comparison of polychemotherapy and melphalan/prednisone for primary remission induction, and interferon- $\alpha$  for maintenance treatment in multiple myeloma: a prospective randomized trial of the German Myeloma Treatment Group. *Eur J Cancer* 31A:146-151, 1995
53. Raje N, Anderson KC. Introduction: the evolving role of bisphosphonate therapy in multiple myeloma. *Blood* 96:381-383, 2000
54. Rák K. A myeloma multiplex mai gyógyszeres kezelése. *Magyar Belorvosi Archivum* 50:59-67, 1997
55. Reece DE, Barnett MJ, Connors JM. Treatment of multiple myeloma with intensive chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation using marrow purged with 4-hydroperoxycyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant* 11:139-146, 1993
56. Rivers SL, Patno ME. Cyclophosphamide versus melphalan in treatment of plasma cell myeloma. *J Am Med Assoc* 207:1328-1334, 1969
57. Salmon SE, Haut A, Donnet JD, et al. Alternating combination chemotherapy and levamisole improves survival in multiple myeloma. A Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1:456-461, 1983
58. San Miguel JF, Bladé J, Garcia-Sanz R. Treatment of multiple myeloma. *Haematologica* 84:36-58, 1999
59. Schiller G, Nimers S, Vescio R, et al. Phase I-II study of busulfan and cyclophosphamide conditioning for transplantation in advanced multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 14:131-136, 1994
60. Schiller G, Stewart AK, Ballester O, et al. A phase III study evaluating CD34+ selection versus unselected autologous peripheral blood progenitor cell transplantation for patients with advanced multiple myeloma: engraftment results (abstract). *Blood* 90 (Suppl 1):218a, 1997
61. Singhal S, Powles R, Milan S, et al. Kinetics of paraprotein clearance after autografting for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 16:537-540, 1995
62. Smith ML, Newland AC. Treatment of myeloma. *QJM* 92:11-14, 1999
63. Sonneweld P. Drug resistance in multiple myeloma. *Pathol Biol (Paris)* 47:182-187, 1999
64. Tricot G, Jagannath S, Vesole DH, et al. Relapse of multiple myeloma after autologous transplantation: survival after salvage therapy. *Bone Marrow Transplant* 16:7-11, 1995
65. Tricot G, Jagannath S, Vesole D, et al. Peripheral blood stem cell transplants for multiple myeloma: identification of favorable variables for rapid engraftment in 225 patients. *Blood* 85:588-596, 1995
66. Vesole DH, Tricot G, Jagannath S, et al. Autotransplantations in multiple myeloma: what have we learned? *Blood* 88:838-847, 1996