

MULTİPL MYELOMA: GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Multiple myeloma: Current approach

H Şenol COŞKUN¹, Özlem ER¹, Osman İLHAN²

Özet: Multipl myeloma tüm malign hastalıkların %1-2'sini hematolojik malignitelerin %10'unu oluşturmaktadır. Yaşlılarda görülme sıklığı artmaktadır. Son yıllarda hem etyopatogenezinde hem de tedavi stratejilerinde önemli ilerlemeler olmuştur. Hastalığın bugünkü standart tedaviler ile kür şansı olmamasına rağmen yeni gelişmeler bu hastalığın küratif olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: İnterlökin 6, Multipl myelom, Tedavi

Abstract: Multiple myeloma comprises 1-2% of all malignant diseases and 10% of hematological malignancies. Incidence increases with age. Current developments have taken place in both etiopathogenesis and management strategies in recent years. Although there is no curative change in today's standard therapy procedures, new developments suggest curability for this disease.

Key Words: Interleukin-6, Multiple myeloma, Therapeutics

Multipl myeloma (MM), plazma hücrelerinin başlıca kemik iliğinde, nadiren de diğer organ ve sistemlerde artışı ve anormal immunoglobulin (Ig) üretimi ile karakterli bir hastalıktır. Yaş ilerledikçe sıklığı artmakta ve genellikle 50 yaş üzerinde görülmektedir. Monoklonal Ig veya Ig hafif zinciri üretilmesi hastalığın temel özelliğidir. Çok seyrek olarak plazma hücrelerinden Ig sekrete edilmez ve bu hastalara nonsekretuar MM denilir. Sıklıkla üretilen monoklonal protein, IgG veya IgA'dır. Daha az sıklıkla immunoglobulinlerin hafif zinciri veya çok nadiren diğer tip Ig'ler üretilirler. Bugünkü metodlarla hastalığın küratif tedavi şansı yoktur. MM patojenezinin anlaşılması ve yeni tedavi metodlarının geliştirilmesine yönelik arayışlar devam etmektedir.

Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Batı ülkelerinde kanser ile ilgili ölümlerin %1'ini oluşturmaktadır (1). Tüm malignitelerin %1-2'sini, hematolojik malignitelerin % 10'unu MM oluşturur.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ
Tıbbi Onkoloji. Uzm.Dr.¹
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi ANKARA
Hematoloji. Prof.Dr.²

Geliş tarihi: 29 Eylül 2000

İnsidansı yüzbinde 4'dür. Son yıllarda sıklığı biraz artmıştır. Bu artış insanların yaşam sürelerinin uzaması ve tanısal testlerin daha sık kullanılmasına bağlıdır. Tanı anındaki ortalama yaş 65'dir. Hastaların sadece %2-3'ünden daha azı 40 yaşından gençtir (2).

KLİNİK BULGULAR, TANI VE EVRELEME

MM'nin kliniğinde; sıklıkla tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, anemi, osteolitik kemik lezyonları ve böbrek yetmezliği bulunur. Tanı kemik iliğinde plazma hücre oranının en az %10 olması, litik kemik lezyonlarının bulunması ve serum yada idrarda monoklonal immunoglobulinlerin saptanması ile konulmaktadır (Tablo 1) (3). Monoklonal protein seviyesi 3 gr/dl'den az, kemik iliğinde plazma hücresi %10'dan az ve anemi, litik lezyon, hiperkalsemi ve böbrek yetmezliğinin olmaması durumunda protein elektroforezinde monoklonal gammopati varsa buna önemi kuşkulu monoklonal gammopati (MGUS) denilir. Bu malign olmayan klinik tablo ilerleyen zaman içinde multipl myelomaya dönebilir. Bazen hastalar yıllarca MGUS olarak kalabilirler.

Tümör yükünü ortaya koymak üzere MM'de değişik

evreleme sistemleri geliştirilmiştir. Durie-Salmon, Medical Research Council ve Merlini-Waldenstrom evreleme sistemi en yaygın kullanılanlardır. Bunlar içinden en çok kabul gören ve çalışmalar ile değeri gösterilmiş olan Durie-Salmon evreleme sistemi Tablo II'de gösterilmiştir.

PROGNOZ

Tedavi edilmeyen MM hastalarının ortalama sağkalımı 6 aydır. Tedavi edilenlerde ise sağkalım 3 yıl civarındadır. Bununla beraber sağkalım süresi değişik çalışmalarda 1-10 yıl arasında bildirilmektedir. Sağkalımdaki bu fark, tedavi şeklinin seçimine ve klinik çalışmaların homojen olmamasına bağlıdır.

MM'de prognozu belirlemekte pek çok faktör kullanılabilir. Bunlar klinikte tümör yükünü ve malignitenin proliferasyon hızını gösteren faktörlerdir. İlk ve yaygın olarak kullanılan faktör Durie-Salmon evreleme sistemidir. Bununla beraber sitokinler (IL-6, IL-6R, IL-2), beta 2 mikroglobulin (B2M) prognoz göstergesi olarak kullanılmaktadır (Tablo III) (4). B2M ve C reaktif protein (CRP) veya B2M ve plazma hücre labelling indeks birlikte kullanıldığı zaman sağkalım açısından değerli sonuçlar elde edilir (Tablo IV). Prognoz tahmini

için yaş, B2M, performans statusu ve S-fazı plazma hücresine dayanılarak risk grupları ortaya koymak mümkündür (Tablo V) (5).

Prognostik açıdan değerlendirilebilecek olan sitogenetik incelemelerin yapılması MM için oldukça güçtür. Plazma hücrelerinin üretilmelerinin zor olması nedeni ile sitogenetik incelemeler istenilen seviyelerde yapılamamaktadır. Lai ve arkadaşlarının 151 MM'li hastanın sitogenetik incelemesinde %47 oranında anormal karyotipik özellik saptamışlardır. MM'de anormal karyotipik özelliğe sahip olmak ve özellikle kromozom sayısının normalden az olması sık karşılaşılan bir bulgudur. Bu kromozom anormallikleri kötü prognoz göstergesidir (6, 7).

Nöral hücre adezyon molekülünün (NCAM, CD56) serum seviyesinin artışı ve CD44 ekspresyonu kötü prognozla beraberdir. Yüksek serum laktat dehidrojenaz ve timidin kinaz düzeyleri de kötü prognoz göstergeleridir.

Kemik lezyonları, monoklonal protein seviyesi, hiperkalsemi, anemi, albumin seviyesi ve kemik iliği plazma hücre oranı myeloma hücre kitlesi ile ilişkilidir (1, 3).

Tablo I. Multipl myelomada tanı kriterleri

Majör Kriterler:

- A-Doku biyopsisinde plazmasitoma tanısı
- B-Kemik iliğinde plazma hücresi > % 30
- C-Serum protein elektroforezinde monoklonal globulin piki
- Serum Ig G > 3.5 g/dl, Ig A >2.0 g/dl, veya
- Kappa yada lamda hafif zinciri >1 gr/24 saatlik idrar (amiloidoz dışında)

Minör Kriterler

- A-Kemik iliğinde plazma hücresi % 10-30
- B-Monoklonal globulin piki var fakat Ig düzeyleri belirtilen miktarlardan az
- C-Litik kemik lezyonu varlığı
- D-Serumda normal Ig düzeylerinin düşük olması
- Ig M < 0.05 g/dl, Ig A < 0.1 g/dl, Ig G < 0.6 g/dl

Tablo II. Durie-Salmon evreleme sistemi

Evre	Kriterler	Hücre yükü (10^{12} hücre / m^2)
I	Aşağıdakilerden tümünün olması	< 0.6 (Düşük)
	1. Hb>10 gr/dl	
	2. Normal serum kalsiyum seviyesi	
	3. Grafilerde normal kemik yapısı veya plasmositom	
	4. Düşük M protein yapımı	
	· IgG için <5 gr/dl	
	· IgA için <3 gr/dl	
	· Bence-Jones proteinürisi için <4 gr/24 saatlik idrar	
II	Evre I ve III'e uymayan olgular	0.6-1.2 (Orta)
III	Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının olması	> 1.2 (Yüksek)
	1. Hb <8.5 gr/dl	
	2. Yüksek serum kalsiyum seviyesi	
	3. 3 veya daha fazla kemik lezyonu	
	4. Yüksek M protein yapımı	
	· IgG için >7 gr/dl	
	· IgA için >5 gr/dl	
	· Bence-Jones proteinürisi için >12 gr/24 saatlik idrar	
Renal fonksiyonlara göre her evre A ve B'ye ayrılır. A = Serum kreatinin <2.0 mg/dl, B = Serum kreatinin \geq 2.0 mg/dl		

Tablo III. Multipl myelomada prognostik faktörler

1-Malign klonun proliferatif kapasitesini gösteren faktörler.
Labelling indeks
Serum timidin kinaz seviyesi
Serum laktat dehidrojenaz seviyesi
Multipl drug rezistans fenotip
Malign klonun plazma hücre morfolojisi
2-Tümör yükünü yansıtan faktörler.
Beta 2 mikroglobulin
Evreleme
3-Renal fonksiyonu yansıtan faktörler.
Kreatinin
Beta 2 mikroglobulin
4-Tümör-konak ilişkisini yansıtan faktörler
C reaktif protein
IL-6
Solubl IL-6 reseptörü
CD 38 + hücre
IL-2 seviyesi

Tablo IV. B2M, CRP ve Plazma hücre labelling indeksin prognostik etkisi

B2M (mg/L)	Plazma hücre labelling indeks (%)	CRP (mg/L)	Ortanca Yaşam Süresi (ay)	Risk Grubu
B2M ve CRP kombinasyonu				
<6		<6	54	Düşük
<6		≥6	27	Orta
≥6		<6	27	Orta
>6		>6	6	Yüksek
B2M ve Plazma hücre labelling indeks kombinasyonu				
<2.7	<1		71	Düşük
<2.7	≥1		40	Orta
≥2.7	<1		40	Orta
>2.7	>1		16	Yüksek

Tablo V. Multipl myelomada prognostik risk sınıflaması

	Skor
S-fazı plazma hücresi	
<%3	0
≥%3	2
B2M seviyesi	
<6 mcg/ml	0
≥6 mcg/ml	1
Performans statusu	
ECOG* <3	0
ECOG 3	1
Yaş	
<69	0
≥69	1
Düşük risk grup= Skor 0	
Orta risk grup= Skor 1, 2 ve 3	
Yüksek risk grup= Skor 4 ve 5	
*ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group	

MULTİPL MYELOMA ve SİTOKİNLER

Sitokinler, büyüme faktörleri, adezyon molekülleri ve diğer aracı maddelerin bir çok hastalığın fizyopatolojisinde rol oynadığı, son yıllarda yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Aynı madde, farklı hastalıklarda farklı biyolojik etkinlik gösterebilmektedir. Bu nedenle sitokinlerle ilgili olarak bütün hastalıklarda kabul edilebilecek tek bir mekanizmanın geliştirilmesi mümkün olmamaktadır.

Sitokinlerin, MM patojenezinde önemli rolleri olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. Sitokinler MM'de; plazma hücrelerinin çoğalması, farklılaşması, apoptozisi ve litik kemik lezyonlarının oluşumunda rol oynamaktadır. Bir çok sitokinin gen ekspresyonu MM hücrelerinde gösterilmiştir (8). MM'nin gelişmesinde, interlökin 6 (IL-6), interlökin 1 (IL-1), interlökin 10 (IL-10), granulosit koloni stimulan faktör (G-CSF), tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin 11 (IL-11), lösemi inhibitör faktör (LIF), onkostatın M (OSM) rol almaktadır (9-11). Bu sitokinlere ek olarak, vasküler adezyon moleküllerinin de patojenezde rol alabileceğini gösteren çalışmalar vardır (12).

İnterlökin 6 (IL-6) plazma hücrelerinin canlılığı için esas büyüme faktörüdür. İn vivo olarak anti IL-6 veya anti IL-6 reseptör antikorları ile MM hücre proliferasyonu durdurulabilmektedir. Plazma hücreleri ve kemik iliği stromasındaki diğer hücreler tarafından üretilir. Bununla beraber plazma hücreleri, diğer stromal hücreleri daha çok IL-6 üretimi için uyarabilmektedir (1). Serum IL-6 seviyesinin yükselmesi, kemik iliğinde artmış IL-6 üretiminin sonucudur. IL-6 üretiminin artması hastalık şiddetinin bir göstergesidir (9). IL-6 hem otokrin hem de parakrin mekanizma ile etkilerini gösterir (13). Hastalarda IL-6 uyarısı ile karaciğerden C reaktif protein (CRP) salınımı artmaktadır. Serum CRP düzeyleri serum IL-6 düzeyleri ile paralellik gösterir. Serum CRP düzeyleri de hastalığın şiddetinin bir göstergesi olarak kullanılabilir.

MM'de plazma hücrelerinde vasküler adezyon moleküllerinin ekspresyonlarının arttığı ve bu maddelerin de patojenezde rol alabileceğini gösteren bulgular vardır. Plazma hücreleri LFA-1, CD44, CD54 ve VLA-4 gibi adezyon molekülleri taşırlar ve bunlar kemik iliği stromal hücreleri ile ilişkiden sorumludur. B hücrelerinin germinal merkez aşamalarına ait olan CD40, fas ve CD10 antijenlerinin ekspresyonunun devamı maturasyon blokunun bir sonucudur. Anti-fas antikorlar ile bu hücrelerde apoptozis indüklenebilmektedir. VLA-5 normal plazma hücrelerinde olgunlaşma aşamasında bulunurken myelomada bulunmaz. Doğal öldürücü hücrelerin bir adezyon molekülü olan CD56 normal plazma hücrelerinde bulunmazken MM'de eksprese edilirler (14).

MULTİPL MYELOMA ve KEMİK LEZYONLARI

MM'de kemik lezyonlarının tamamına yakını litik lezyonlar oluşturmaktadır. Bu lezyonlara hastaların üçte birinde hiperkalsemi eşlik etmektedir. Kemik rezorpsiyonunda IL-6 önemli rol oynamaktadır. Kemik rezorpsiyonunda rol alan diğer faktörler IL-1, IL-4, tümör nekrozis faktör (TNF), interferon gamma, koloni stimulan faktörler, prostaglandin

E2'dir (15-18). MM hücreleri osteoklast aktive eden faktörlerden IL-1, IL-6 ve TNF salgırlar ve ayrıca kemik iliği stroma hücrelerinden IL-6 üretimini artırır (3). IL-6, solubl IL-6 reseptör alfa ve IL-1 beta osteoklast aktivitesini artırarak kemik rezorpsiyonunu artırmaktadır (1). IL-6'nın artırdığı osteoklast proliferasyonu ve kemik rezorpsiyonu IL-6'ya karşı geliştirilen anti-sense oligonükleotid veya nötralizan antikorlar ile bloke edilebilmektedir (19). Transforming growth faktör beta (TGF beta) kemik matriksinin düzenlenmesinde etkili bir sitokindir. Kemik stromasında yer alan monosit ve diğer hücreler tarafından salgılanmaktadır. TGF beta osteoklastları stimüle ettiği gibi inhibe de edebilir. TGF beta stimüle osteoklastlardan salgılanmakta ve lokal bir faktör olarak kemik rezorpsiyonunu artırabilmektedir (15).

TEDAVİ

MM'de tedavi asemptomatik hastaların tedavisiz takibinden yüksek doz kemoterapi uygulamalarına kadar değişen geniş bir çerçevede yer almaktadır. MM tedavi şeması bu geniş yelpaze içinde hastaya göre bireysel olarak şekillendirilmelidir.

Kemoterapi: Melfalan, siklofosamid ve glikokortikosteroidler MM'da etkili olan sitotoksik ilaçlardır. Yaygın olarak kullanılan standart tedavi şekli melfalan ve prednisolon (MP) kombinasyonudur. Bunun dışındaki vinka alkaloidleri, nitrozürelere, antrasiklinler de MM'de etkilidir. Bu ilaçların melfalan ve prednisolona üstünlüğü yoktur. Vinkristin, adriamisin ve dekzametazon kombinasyonu (VAD) relaps veya refrakter vakalarda daha sık olarak kullanılmaktadır. Tedavi başlangıcında ilk seçenerek olarak VAD kullanımı daha hızlı bir remisyon sağlamasına rağmen toplam yaşam süresini artırıcı etkiye sahip değildir (1, 20, 21). Son yıllarda, yüksek doz tedavilerde melfalan alacak hastalarda sitoreüksiyonda bu ilacın verilmeyip yüksek doz tedavide verilebilmesi için ilk tedavilerin VAD ile yapılması sık olarak uygulanmaya başlamıştır. Bir başka deyişle eğer hastaya plato döneminde otolog periferik kök hücre desteğinde yüksek doz

Multipl myeloma: Güncel yaklaşımlar

kemoterapi verilecek ise periferik kök hücre aferezinin başarılı yapılabilmesi için ilk tedavi seçeneği VAD olarak tercih edilmelidir. Yapılan çalışmalar MP tedavisi almış hastalarda, periferik kök hücre afezinin başarılı olamadığını göstermiştir.

Yüksek doz tedaviler, kemik iliği ve periferik kök hücre nakli: Uygulanması giderek artan yüksek doz tedavi seçenekleri ümit verici sonuçlar ortaya koymaktadır. Son yıllarda MM'da kök hücre nakli ile yüksek doz tedavi uygulamaları konsolidasyon tedavisi olarak rutin bir işlem haline gelmiş olup hematopoietik kök hücre kaynağı olarak periferik kan kullanılmaya başlanmıştır (22). Hem otolog hem de allogeneik hematopoietik kök hücre nakli MM tedavisinde yer almaktadır (23, 24). Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli yüksek toksik ölüm oranı içermesine rağmen bugün için genç hastalarda kür temin edebilecek tek tedavi seçeneği gibi görünmektedir. Toksik ölümler %30-50 oranında bildirilmekle beraber %10-20 hastada 5 yıl üzerinde hastaliksız sağkalım elde edilebilmiştir (24). Otolog nakiller küratif olmayıp sıklıkla 1.5-3 yıl içinde nüksler görülebilmektedir. Moleküler çalışmalarda klinik olarak elde edilen %40-50 tam cevap oranlarının ancak %5-10 seviyesinde olduğu dikkati çekmektedir (25). Periferik kök kaynağı ile yapılan otolog nakillerde hastanede kalma süresi ve destek tedavisi ihtiyacı azalmıştır. Yüksek doz tedaviler ile genel yanıt ve toplam yaşam sürelerinin daha iyi olduğu bildirilmekle beraber bu tedavi protokollerinde daha yüksek mortalite ve komplikasyon riski vardır. Çift transplantasyon ile, yanıt oranlarını artırmak mümkün olmuş fakat toplam yaşam süresi üzerinde anlamlı bir uzama elde edilememiştir (26). Ama son zamanlarda CD20 başta olmak üzere negatif CD34(+) seleksiyonu ile periferik kanda dolaşan plazma hücreleri azaltılabilmekte ve nüks önlenebilmektedir.

İnterferon alfa: İnterferon alfa son yıllarda sık

olarak kullanılan biyolojik bir ajandır. MM'de hem remisyon indüksiyon hem de remisyon sonrası idame tedavisinde kullanılabilir. İnterferon alfanın remisyon oranı ve plato fazının süresi üzerinde olumlu etkileri olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (27). İnterferon eklenen hastalarda daha yüksek cevap oranları ve daha uzun remisyon süreleri gözlenmekle beraber net olarak sağkalıma katkısı ortaya konulamamıştır (21, 28). Bu konudaki karşılaştırmalı çalışmalar devam etmektedir. İnterferon klasik kemoterapiler yanında yüksek doz tedaviler ve kemik iliği nakli yapılan MM hastalarında da kullanılmakta ve daha yüksek cevap oranlarına katkıda bulunmaktadır.

Bifosfonatlar: Multipl myelomada destek tedavisinde bifosfonatların kullanımı ile kemik ağrılarının palyasyonu ve hiperkalseminin kontrol altına alınması mümkün olmuştur. Aynı zamanda bifosfonatlar ile patolojik kemik kırıkları insidansında da azalma sağlanmıştır (29-31). Özellikle palmidronate 90 mg/ayda bir intravenöz uygulamalar ile bu insidans çok azaltılmıştır. Ayrıca bifosfonatların myeloma hücreleri üzerinde direkt olarak antiproliferatif etkileri yönünde ümit verici çalışmalar vardır.

Plasmaferezis: Özellikle hiperviskosite sendromlarının tedavisinde son derece etkili ve kolay uygulanabilen bir yöntemdir. Hiperviskozite bulguları olan hastalarda primer tedavinin etkinliğini sağlayana kadar semptomların gerilemesi ve hastanın tedavisine imkan hazırlaması amacıyla kullanılmaktadır.

Thalidome: Son yıllarda üzerinde çok çalışılan bu ilaç geçmiş yıllardaki kötü deneyimi nedeni ile dikkatli olarak kullanılmaktadır. Özellikle refrakter vakalarda sonuç elde edilebilmekte ve gelecekte daha geniş çalışmalarda kullanılması gündeme gelmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bataille R, Jean-Luc Harousseau JL. Multiple myeloma. *N Eng J Med* 1997; 336: 1657-1664.
2. Bersagel D. The incidence and epidemiology of plasma cell neoplasms. *Stem Cells* 1995; 13 (Suppl 2): 1-9.
3. Boccadoro M, Pileri A. Diagnosis, prognosis, and standart treatment of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin Nort Am* 1997; 11: 111-131.
4. Kyle RA. Prognostic factors in multiple myeloma. *Stem Cells* 1995; 13 (Suppl 2): 56-63.
5. San Miguel JF, Garcia-Sanz R, Gonzalez M, Orfao A. Immunophenoytpe and DNA cell content in multiple myeloma. *Baillieres Clin Haematol* 1995; 8: 735-759.
6. Lai JL, Zandecki M, Mary JY, et al. Improved cytogenetics in multiple myeloma: A study of 151 patients including 117 patients at diagnosis. *Blood* 1995; 85: 2490-2497.
7. Feinman R, Sawyer J, Hardin J, Tricot G. Cytogenetics and molecular genetics in multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997; 11: 1-23.
8. Portier M, Zhang XG, Ursule E, et al. Cytokine gene expression in human multiple myeloma. *B J Haematol* 1993; 85: 514-520.
9. Michaeli J, Choy CG, Zhang X. The biological features of multiple myeloma. *Cancer Invest* 1997; 15: 76-84.
10. Lust JA. Role of cytokines in the pathogenesis of monoclonal gammopathies. *Mayo Clinical Proc* 1994; 69: 691-697.
11. Kröning H, Tager M, Thiel U, et al. Overproduction of IL-7, IL-10 and TGF-beta 1 in multiple myeloma. *Acta Haematol* 1997; 98: 116-118.
12. Cook G, Dumbar M, Franklin IM. The role of adhesion molecules in multiple myeloma. *Acta Haematol* 1997; 97: 81-89.
13. Klein B, Zhang XG, Lu ZY, Bataille R. Interleukin-6 in human multiple myeloma. *Blood* 1995; 85: 863-872.
14. Zubler RH. Key differentiation steps in normal B cells and in myeloma cells. *Semin Hematol* 1997; 34(Suppl 1): 13-22.
15. Mundy GR. Role of cytokines in bone resorption. *J Cell Biochem* 1993; 53: 296-300.
16. Bataille R, Manolagas SC, Berenson JR. Pathogenesis and management of bone lesions in multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1997; 11: 349-361.
17. Roodman D. Mechanisms of bone lesions in multiple myeloma and lymphoma. *Cancer* 1997; 80(Suppl 8): 1557-1563.
18. Bataille R. New insights in the clinical biology of multiple myeloma. *Semin Hematol* 1997; 34(Suppl 1): 23-28.
19. Barton BE. The biological effects of interleukin 6. *Med Res Rev* 1996; 16: 87-109.
20. Kaya M, İlhan O. Multipl Myeloma'da güncel tedavi. *Doktor* 1994; 2:297-302.
21. San Miguel JF, Blade Creixenti J, Garcia-Sanz R. Treatment of multiple myeloma. *Haematologica* 1999; 84: 36-58.
22. Gratwohl A, Passweg J, Baldomero H, Hermans J. Blood and marrow transplantation activity in Europe 1997. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 231-245.
23. Schlossman RL, Anderson KC. Bone marrow transplantation in multiple myeloma. *Curr Opin Oncol* 1999; 11: 102-108.
24. Kyle RA. The role of high-dose chemotherapy in the treatment of multiple myeloma: a controversy. *Ann Oncol* 2000; 11(Suppl 1): 55-58.
25. Corradini P, Voena C, Tarella C, Astolfi M, Ladetto M, et al. Molecular and clinical remissions in multiple myeloma: role of autologous and allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *J Clin Oncol* 1999; 17: 208-215.
26. İlhan O, Beksaç M, Özcan M et al: The role of autologous whole blood transplantation in the treatment of primary refractory multiple myeloma. *Türk Hematoloji-Onkoloji Dergisi* 1996; 6: 171-173.
27. Avvisati G, Petrucci MT, Mandelli F. The role of biotherapies (interleukins, interferons and erythropoetin) in multiple myeloma. *Baillieres*

Multipl myeloma: Güncel yaklaşımlar

Clin Haematol 1995; 8: 815-829.

28. Peest D. *The role of alpha-interferon in multiple myeloma. Pathol Biol (Pars)* 1999; 47: 172-177.
29. Dimopoulos MA, Papadimitriou C, Sakarellou N, Athanassiades P. *Complications and supportive therapy of multiple myeloma. Baillieres Clin Haematol* 1995; 8: 845-852.
30. İlhan O, Konuk N, Arslan Ö ve ark. *Multiple myeloma'daki kemik ağrıların tedavisinde klodronat kullanımı. Türk Hematoloji-Onkoloji Dergisi.* 1995; 5: 70-75.
31. Ripamonti C, Fulfaro F, Ticozzi C, Cacusccio A, De Conno F. *Role of Pamidronate disodium in the treatment of metastatic bone disease. Tumori* 1998; 84: 442-455.