



MULTİPLE MYELOM TANISI İLE TAKİP VE TEDAVİSİ DÜZENLENEN OLGULARIN KLİNİK VE PATOLOJİK DURUMLARININ RETROSPEKTİF ANALİZİ

Özlem Nuray TÜRE¹, Taflan SALEPÇİ¹, Haluk SARGIN¹, Yener KOÇ¹, Ali YAYLA¹

Çalışmanın amacı hastanemiz 1. İç Hastalıkları Kliniği'nce takip edilen multiple myelom tanısı almış hastaların klinik ve patolojik görüntülerini değerlendirmek ve tedavinin sonuçlarını belirlemektir. 1996-2002 yılları arasında SWOG kriterlerine göre multiple myelom tanısı almış 21 hasta retrospektif olarak analiz edildi. SWOG kriterleri; kemik iliği plazmasitozisi, serum veya idrarda monoklonal gammopati, kemik lezyonlarının radyolojik olarak gösterilmesi ve plazmasitomun doku biyopsisinde gösterilmesi idi. Hastaların 8'i kadın, 13'ü erkekti. Yaşları 47 ile 75 arasında, ortalama 63,7±7 yıl idi. Başvuru sırasında hastaların performanslarını değerlendirmek için Karnofsky performans skalası kullanıldı. Genel olarak hastaların performansları orta (%60) idi. En yaygın başvuru nedenleri yorgunluk, halsizlik %48, sırt ağrısı %60 ve bel ağrısı %55 idi. Fizik muayene, laboratuvar görüntüleri ve radyolojik tetkikler sonucunda solukluk %43, ciddi anemi (Hb<8,5 gr) %33, kreatinin yüksekliği (Cr>2,0 mg/dl) %14, ürik asit yüksekliği (>8 mg/dl) %5, globulin yüksekliği (>4,5 gr/dl) %52,3, albümin düşüklüğü (3 gr/dl) %33 olarak bulundu. Serum kalsiyum düzeyi >12 mg/dl olan hasta yoktu. Kemikte litik lezyon 12 hastada saptandı. IgG proteini en yaygın görülen M protein tipi idi. İki olgu nonsekretuar multiple myelom tanısı aldı. Tanı anında hastaların 4'ü (%19) Evre IA, 11'i (%52,7) Evre IIA, 1'i (%4,7) Evre IIB, 3'ü (%14,2) Evre IIIA, 2'si (%10) Evre IIIB idi. 16(%76) hastaya VAD tedavisi (Vincristin 0,4 mg/gün 1, 2, 3, 4. günler iv. sürekli infüzyon, Doxorubicin 9 mg/m²/gün 1, 2, 3, 4. günler iv. sürekli infüzyon, Dexamethasone 40 mg/gün 1, 2, 3, 4, 9, 10, 11, 12, 17, 18, 19, 20. günler) uygulandı. Bu tedavi 28 günde bir tekrarlandı. Sekiz (%38) hastaya Melphalan+Prednisolone=MP (Melphalan 6 mg/m²/gün, Prednisolone 75 mg/gün 4 gün boyunca) uygulandı. Tedavi 4 haftada bir tekrarlandı. Üç (%14) hastaya önce MP tedavisi uygulandı. Progresyon görülünce VAD tedavisi verildi. On (%48) hastaya kemikteki litik lezyonlar veya spinal kord basısı nedeniyle kemoterapi ile birlikte radyoterapi uygulandı. Hiperkalsemi ve patolojik kırıklardan sakınmak için pamidronat kullanıldı. Hastaların hiçbirinde hiperkalsemi ve kırık görülmedi. Bir hastada adriamisin kardiyotoksik doza ulaşması nedeniyle MP tedavisine geçildi. Bir hastada ise pulmoner emboli geçirmiş olması nedeniyle VAD protokolü uygulanamadı. Tam remisyon iki (%10) olguda, kısmi remisyon 6(%29) hastada gerçekleşti. Yedi (%33) hasta tedaviye refrakterdi. Bir hasta 1. kür MP tedavisinden sonra hastalıktan bağımsız (kardiak) nedenle kaybedildi. Diğer hastaların tedavisi halen devam etmektedir. Tedavinin en yaygın komplikasyonu kemik iliği supresyonu 4(%19) ve bulantı, kusma 3(%14) idi. Bir hasta akut böbrek yetmezliği nedeniyle kaybedildi. Yaşam süreleri 10 ile 54 ay arasında, ortalama 27,6±4,2 ay idi. Multiple myelom tanısı almış hastalar orta ve ileri yaş grubunda idi. Tanı anında genellikle performansları orta, tedaviye yanıtları 2 hasta dışında iyi idi. Hastalar ilaçlar kesildikten sonra ortalama 6 ay remisyonunda kaldılar. Sonra progresyon gösterdiler. Hastanemiz 1. İç Hastalıkları Kliniği'nde takip edilen multiple myelom olgularının tedaviye yanıtlarının diğer multiple myelom olgu serileri ile benzer olduğu görüldü. Hiperkalsemi ve litik kemik lezyonlarına bağlı kırık profilaksisinde pamidronat gibi disfosfonatların kullanımının faydalı olduğu düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Multiple myelom, hiperkalsemi, difosfonatlar

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE CLINICAL AND PATHOLOGICAL STATES OF MULTIPLE MYELOMA PATIENTS

The aim of this study is to evaluate the clinical and pathological states of Multiple Myeloma (MM) patients under the 1st Internal Medicine Department follow-up and to present results of the treatment. We analyzed retrospectively 21 patients diagnosed as MM according to SWOG criteria during the years 1996-2002. The so-called SWOG criteria are bone marrow plasmacytosis, monoclonal gammopathy of the serum or urine, radiological confirmation of bone lesions and confirmation of the plasmacytoma with tissue biopsy. Eight of the patients were female and 13 were male. The mean age was 63,7±7 (47-75) yrs. At the time of diagnosis, to evaluate the performance of the patients we used Karnofsky Performance Scale. The general performance was 60% (medium). The presenting symptoms were fatigue 48%, back pain 60%, groin pain 55%. The physical examination and laboratory tests showed paleness 43%, severe anemia (Hb<8,5 gr) 33%, augmentation of the creatinin (Cr>2 mg/dl) 14% and the uric acid level (>8 mg/dl) 5%, lowered albumin level (<3 gr/dl) 33%, raised globulin level (>4,5 gr/dl) 52,3%. There were no patients whose serum calcium level was 12 mg/dl. Radiologic modalities revealed lytic bone lesions in 12 patients. The most frequently seen M protein type was IgG. Two cases were diagnosed as nonsecretuary MM. 4 of the patients were at Stage IA (19%), 11 were at Stage IIA (52,7%), 1 were at Stage IIB (4,7%), 3 were at Stage IIIA (14,2%), 2 were at Stage IIIB (10%) at the time of diagnosis. 16 (76%) patients were given VAD therapy (vincristine 0,4 mg per day 1, 2, 3, 4th days c.i.v. infusions, doxorubicine 9 mg/m² per day 1, 2, 3, 4th days c.i.v. infusions, dexamethasone 40 mg/dl 1, 2, 3, 4, 9, 10, 11, 12, 17, 18, 19, 20th days p.o.). This therapy course was repeated as 28 days cycles. Eight patients were given MP therapy (melphalan 6 mg/m² per day p.o. 1-7th days, prednisolone 75 mg/day p.o. 1-7th days). We repeated this therapy monthly. Three (14%) patients took MP therapy first and afterwards VAD therapy was started since progression had occurred. Ten (48%) patients had radiotherapy combined with chemotherapy because of the lytic bone lesions or compression of the spinal cord. Pamidronate was used to prevent hypercalcaemia and pathologic fractures. Neither fracture nor hypercalcaemia were seen. In one case adriamycine was changed into MP therapy because of its cardiotoxicity. The VAD therapy couldn't be used in 1 patient because of her pulmonary embolism history. Two (10%) cases had total remission and 6(29%) had partial remission. Seven (33%) were refractory to therapy. One case had been lost after the first MP therapy independent of MM (cardiac reasons). The therapies of the others are still continuing. The most frequent complications of therapy were bone marrow suppression 4(19%) patients and nausea, vomiting 3(14%) patients. One patient was lost because of acute renal failure. The mean life time expectancy was 27,6±4,2 (10-54) months. Patients diagnosed as MM were middle or older ages. At the time of diagnosis their performance were medium, respond to the therapy were good except two patients. Patients were remained remission about 6 months since the therapy had stopped than they showed progression. Under 1st Internal Medicine Department of our hospital follow-up MM patients therapy response were resemble the other MM series. To prevent the hypercalcaemia and fractures due to lytic bone lesions disphosphonates were useful.

Keywords: Multiple myeloma, hypercalcaemia, disphosphonates

¹Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Dahiliye Kliniği



Multiple myelom (MM), plazma hücrelerinin malign ekspansiyonu sonucu gelişen hastalıklardan biridir. Bu grupta MM'dan başka plazma hücreli lösemi, kemiğin soliter plazmasitom, ekstremiteler plazmasitom, Waldenström makroglobulinemisi, ağır zincir hastalığı, önemi bilinmeyen monoklonal gammapati, primer sistemik amiloidoz, POEMS sendromu bulunur. Multiple myelom bu hastalık grubu içerisinde en sık görülenidir¹⁻³. Bu çalışmada, MM tanısı almış vakaların klinik ve patolojik durumları ile tedavi sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemiz 1. İç Hastalıkları Kliniği'nce 1996-2002 yılları arasında SWOG kriterlerine göre MM tanısı almış 21 hasta retrospektif olarak analiz edildi. Bu çalışmada MM'lu hastalar yaş, cinsiyet, tanı anında genel durum (performans statüsü), başvuru nedeni (halsizlik, bel ve sırt ağrısı), fizik muayenede solukluğun varlığı, başlangıç ve son hemogram ve biyokimya değerleri (hemoglobin, kreatinin, üre, kalsiyum, albümin, globulin miktarı), kemikte litik lezyon veya osteoporoz varlığı, Ig tipi, M protein miktarı, $\beta 2$ mikroglobulin düzeyi, idrar hafif zincir atılımı, uygulanan tedavi (VAD, MP, RT, CTX, vb.), tedaviye yanıt durumu (tam remisyon, kısmi remisyon, yanıtızlık, platofaz, relaps), en sık görülen komplikasyon (tedaviye bağlı ve tedaviden bağımsız), yaşam süresi ve tanı anındaki evreye göre değerlendirildi.

Tanıda SWOG kriterleri kullanıldı. Bu kriterler major ve minör olarak ikiye ayrılmaktadır. Tanı, bu kriterlerden birkaçının bir arada bulunması ile oluşan şıklardan en az biri ile konur (Tablo 1)¹. Evreleme ise Durie-Salmon Klinik Evreleme Sistemi'ne göre yapıldı (Tablo 2)^{1,4}. Ayrıca hastaların başvuru anındaki genel durumları Karnofsky Performans Skalası'na göre değerlendirildi. Tedavide VAD ve MP rejimleri uygulandı (Tablo 3)^{5-7,18,20}.

BULGULAR

Vakaların tanı konulduğundaki yaş ortalaması 63,7±7 yıl idi. Sekizi kadın, 13'ü erkekti. Tanı konulduğundaki yaş ortalaması cinsiyete göre değerlendirildiğinde, erkeklerde 69 yıl, kadınlarda 63 yıl idi. Tanı konduğu anda hastalardan 2'sinin yaşı <50 yıl idi (%10), 40 yaş altında hasta yoktu.

Tablo 1. SWOG kriterleri

Major kriterler	Minör kriterler	Tanı Şıkları*
1. Doku biopsisinde plazmasitoma tanısı 2. Kemik iliğinde %30'dan fazla plazmasitozis 3. Serum veya idrar protein elektroforezinde monoklonal gammapati: - IgG>3,5 g/dl - IgA>2 g/dl - Hafif zincir (κ veya λ) >1 g/24 saat	a. Kemik iliğinde %10-30 arası plazmasitozis b. Monoklonal gammapati - IgG<3,5 g/dl - IgA<2 g/dl c. Litik kemik lezyonları d. Hipogammaglobulinemi veya monoklonal protein dışındaki antikor yapımının baskılanması	I. 1+b veya 1+c veya 1+d II. 2+b veya 2+c veya 2+d III. 3+a, 3+c, 3+d IV. a+b+c veya a+b+d *Tanı şıklardan en az biri ile konur.

Tablo 2. Durie-Salmon Klinik Evreleme Sistemi

Evre I	Evre II	Evre III
1. Düşük myelom hücre kitlesi ($<0,6 \times 10^{12}$ hücre/m ²) 2. Aşağıdakilerin hepsi : • Hb>10g/dl • Serum kalsiyumu (düzeltilmiş) \leq 12 mg/dl • Normal radyografi veya tek lezyon • M protein miktarı : - IgG<50 g/l - IgA<30 g/l - Üriner hafif zincir atılımı<4 g/24 sa	1. Orta myeloma hücre kitlesi ($0,6-1,2 \times 10^{12}$ hücre/m ²) 2. Evre I ve Evre II'ye uymayan grup	1. Yüksek myelom hücre kitlesi ($>1,2 \times 10^{12}$ hücre/m ²) 2. Aşağıdakilerin herhangi biri : • Hb<8,5 g/dl • Serum kalsiyumu (düzeltilmiş) >12mg/dl • Radyografide multipl lezyon • M protein miktarı : - IgG>70 g/l - IgA>50 g/l - Üriner hafif zincir atılımı <12 g/24 sa

Hastaların tanı anındaki performans statüleri Karnofsky Performans Skalası'na göre değerlendirildi. Buna göre hastaların 5'inin performansları %50'den düşüktü. Ortalama %60 (orta) idi. En yaygın başvuru nedeni yorgunluk, halsizlik %48, bel ağrısı %55, sırt ağrısı %60 idi.

Tablo 3. MP ve VAD tedavi rejim protokolleri

İlaç	Doz	Günler
MP Rejimi (28 günde bir)		
M = Melfalan	6 mg/m ² x gün (p.o.)	1-7
P = Prednizolon	75 mg/gün (p.o.)	1-7
VAD Rejimi (28 günde bir)		
V = Vinkristin	0,4 mg/gün (c.i.v.)	1-4
A = Doksorubisin	9 mg/m ² /gün (c.i.v.)	1-4
D = Deksametazon	40 mg/gün (p.o.)	1-4, 9-12, 17-20

Kemikte litik lezyon 12 hastada (%57), osteoporoz 2 hastada (%10) görülürken plazma hücre infiltrasyonuna bağlı nodüler veya diffüz kitle oluşumu 5 hastada (%23) görüldü. Bu hastalardan 10'una (%48) spinal kord basısı veya litik lezyonlar nedeniyle kemoterapi ile birlikte radyoterapi uygulandı. Litik kemik lezyonlarına bağlı kırık görülmedi. Hastaların hiçbirinde ciddi hiperkalsemi ($Ca^{+}>12$ mg/dl) görülmedi.

Hastaların ortalama serum kreatinin değeri 1,42±0,82 mg/dl idi. Tanı anında hastaların 3'ünde (%14) ciddi böbrek problemi mevcuttu (kreatinin>2 mg/dl). Bu hastalar agresif sıvı tedavisiyle düzeldi, başlangıçta kreatinin değeri



1,82 mg/dl olan bir vaka tedavinin 12. ayında akut böbrek yetmezliği nedeniyle kaybedildi^{8,9}.

Hastaların 7'sinde (%33) ciddi anemi (Hb<8,5 g/dl) mevcut iken ort. Hb değeri 9,7±2,36 g/dl idi. Hastalardan 1'inde hematolojik problem olarak derin ven trombozu gelişti ancak tedaviyle düzeldi ve ek klinik problem oluşmadı^{10,11}.

Hastalar Durie-Salmon evrelemesine göre evrelendirildiğinde: 4 hasta (%19) Evre IA, 11 hasta (%52,7) Evre IIA, 1 hasta (%4,7) Evre IIB, üç hasta (%14,2) Evre IIIA, 2 hasta (%10) Evre IIIB idi. En yaygın görülen M protein tipi IgG idi (%52,3). Üç hastada (%14,3) IgA M protein görülürken 2 hasta (%10) nonsekretuar MM idi.

Tedavide suportif bakım ile birlikte kemoterapi uygulandı. Suportif tedavi amacıyla renal yetmezlikten sakınmak için özellikle hidrasyona önem verildi, en azından ilk iki sitotoksik tedavide allopurinol verildi, gerekli hastalarda (4 hasta) hemodializ uygulandı. Hiperkalsemi ve litik kemik lezyonlarının profilaksisinde hidrasyon ve pamidronat kullanıldı¹²⁻¹⁷. Anemi nedeniyle gerekli hastalarda kan ve kan ürünleri transfüzyonu uygulandı ancak rhEpo kullanılmadı¹¹.

Sitotoksik tedavi amacıyla, 16 hastaya VAD ve 8 hastaya MP rejimi uygulanırken, 3 hastada MP tedavisi altında progresyon görülünce (refrakter) VAD rejimine geçildi. Bir hastada adriamisin kardiyotoksik doza ulaştığından VAD rejimi kesilerek MP rejimine geçildi, bir hastada ise daha önce pulmoner emboli öyküsü olması nedeniyle VAD rejimi uygulanamadı.

Hastalar tam kan sayımı, serum β2 mikroglobulin düzeyi, paraprotein ve kalsiyum seviyeleri, renal fonksiyon testleri ile takip edilerek plato faz, relaps, refrakter dönem, remisyon açısından değerlendirildi. Buna göre hastaların 2'sinde (%10) tam remisyon, 6'sında (%29) kısmi remisyon gerçekleşti. Yedi hasta (%33) tedaviye refrakterdi. Bir hasta tedavinin 1. ayında hastalıktan bağımsız (kardiak) nedenle kaybedildi. Yirmibir hastanın 7'si kaybedildi, 14 hastanın tedavisi halen devam etmektedir. Hastaların yaşam süreleri 10-54 ay arasında değişmekteydi ve ortalama yaşam süresi 27,6±4,2 ay idi. Bu retrospektif çalışma boyunca median sağ kalıma ulaşılamadı¹⁸⁻²².

En yaygın tedavi komplikasyonu olarak 4 hastada kemik iliği supresyonu (%19) ve 3 hastada bulantı, kusma (%14) gibi gastrointestinal yan etkiler görüldü.

TARTIŞMA

Bu retrospektif analiz çalışması literatür verileri ile karşılaştırıldığında genel olarak benzer verilerin elde edildiği görüldü. Başvuru nedeni, anemi varlığı, kreatinin yüksekliği, vb. veriler benzerdi. Ancak ortalama tanı yaşı

bu çalışmada 63,7 iken diğer çalışmalarda 69 ve 71 idi. Hiperkalsemi (C>a12 mg/dl) bizim verilerimizde görülmezken diğer çalışmalarda bu oran %25-30 arasında değişmekteydi²³. Ayrıca non-sekretuar MM sıklığı diğer serilerde %0,8-5 arasında gösterilmektedirken bizim verilerimize göre %10 sıklıktaydı. Tedaviye yanıt oranı diğer MM olgu serileri ile benzerdi. Bu farklılıkların nedeni olgu sayısının yetersiz olması ile ilişkilendirildi. Daha geniş olgu sayısı ile çalışma yapıldığında bu farklılıkların ortadan kalkacağı düşünüldü.

MM hematolojik maligniteler arasında NHL'dan sonra 2. sıklıkta görülen, daha çok orta ve ileri yaş grubunda rastlanan bir hastalıktır. Hastalığın tüm maligniteler arasında da görülme sıklığı oldukça yüksektir²⁴. Spesifik semptomları olmaması da göz önünde bulundurulduğunda tanı zorluğu olan hastalıklardandır. Hastalığın günümüzde küratif tedavisi yoktur, ancak yaşam kalitesini ve süresini arttıracak tedaviler mevcuttur ve yeni tedavi yaklaşımları gündemdedir (angiogenez inh. thalidomid vb.)^{25,26}. Hastalığın ileri yaş grubunda görülmesi nedeniyle sağkalım kısa olarak değerlendirilmemelidir. Bu nedenlerle MM tanı ve tedavisi önemini korumaktadır. Bu çalışma ile hiperkalsemi ve litik kemik lezyonlarına bağlı kırıkların profilaksisinde pamidronat gibi disfosfonatların kullanımının faydalı olduğu gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Hamblin TJ. Multiple Myeloma. N Engl J Med 1997; 336: 1460-1.
2. Bataille R, Harousseau JL. Medical progress: Multiple Myeloma. N Engl J Med 1997; 336: 1657-64.
3. Cheson BD. Myeloma: Biology and management. N Engl J Med 1995; 333: 672-3.
4. Eschard JP, Pignon B. Prognostic factors and monitoring of myeloma. Rev Med Interne 1992 (Jul-Aug); 13(4): 273-7.
5. Egerer G, Hegenbart U, Salwender H, Haas R, Hahn U, Schmier JW, Ho AD, Goldschmidt H. Outpatient treatment of multiple myeloma with a combination of vincristine, adriamycin and dexamethasone. Support Care Cancer 2001 (Jul); 9(5): 380-5.
6. Crowley J, Jacobson J, Alexanian R. Standard dose therapy for Multiple Myeloma: The Southwestern Oncology Group Experience. Semin Hematol 2001 (Jul); 38(3): 203-8.
7. Anderson KC. Targeted therapy for Multiple Myeloma. Semin Hematol 2001 (Jul); 38(3): 286-94.
8. Kapoor M, Chan GZ. Malignancy and renal disease. Crit Care Clin 2001 (Jul); 17(3): 571-98.
9. Knudsen LM, Hippe E, Hjorth M, Holmberg E, Westin J. Renal function in newly diagnosed Multiple Myeloma-a demographic study of 1353 patients. The Nordic Myeloma Study Group. Eur J Haematol 1994 (Oct); 53(4) : 207-12.
10. Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, Badros A, Desikan R, Gopal AV, Morris C, Toor A, Siegel E, Fink L, Tricot G. Increased risk of deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. Blood 2001 (Sep 1); 98(5): 1614-5.
11. Kasper J. Recombinant human erythropoietin in the treatment of anemic patients with hematological malignancies. Ann Hematol 2001 (Jun); 80(6): 319-29.



12. Joshua D. Bone disease in multiple myeloma: new markers, new treatments. *Intern Med J* 2001 (Jul); 31(5): 261-3.
13. McCloskey EV, Guest JF, Kanis JA. The clinical and cost considerations of bisphosphonates in preventing bone complications in patients with metastatic breast cancer or multiple myeloma. *Drugs* 2001; 61(9): 1253-74.
14. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, Lipton A, Keller A, Ballester O, Kovacs MJ, Blacklock HA, Bell R, Simeone J, Reitsma DJ, Heffernan M, Seaman J, Knight RD. The Myeloma Aredia Study Group. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 334: 488-93.
15. Bataille R. Management of myeloma with bisphosphonates. *N Engl J Med* 1996 (Feb); 334: 529-30.
16. Delmas PD. Bisphosphonates in the treatment of bone disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 1836-7.
17. Callander NS, Roodman GD. Myeloma bone disease. *Semin Hematol* 2001 (Jul); 38(3): 276-85.
18. Barlogie B. Introduction to therapies in Multiple Myeloma. *Semin Hematol* 2001 (Jul); 38(3): 201-2.
19. Poulos AR, Gertz MA, Pankratz VS, Post-White J. Pain, mood disturbance and quality of life in patients with Multiple Myeloma. *Oncol Nurs Forum* 2001 (Aug); 28(7): 1163-71.
20. Giles FJ. Current therapy of refractory Multiple Myeloma. *Stem Cells* 1995 (Aug); 13 Suppl 2: 88-105.
21. Özkalemkaş F, Ali R, Tunalı A, Özkocaman V, Özyardımcı C, Özçelik T. Multiple Myeloma in the region of Bursa, Turkey: A retrospective analysis. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1996; 15(2-4): 267-70.
22. Kettle P, Ranaghan L, Markey GM, Robertson JH, Desai ZR, Bharucha C, Morris TC. Myeloma-results of treatment 1986-1990. *Ulster Med J* 1993 (Apr); 62(1): 11-20.
23. Miseta A, Kellermayer M, Liszt F, Ludany A, Magyarlaki T, Sipos K, Berko G, Tokes-Fuzesi M. Plasma electrolytes in Multiple Myeloma. *Orv Hetil* 2001 (Jul 8); 142(27): 1449-53.
24. Franceschi S, La Vecchia C. Cancer epidemiology in the elderly. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001 (Sep); 39(3): 219-26.
25. Rajkumar SV, Kyle RA. Thalidomide in the treatment of plasma cell malignancies. *J Clin Oncol* 2001 (Aug 15); 19(16): 3593-5.
26. Shaughnessy JD, Barlogie B. Developmental therapeutics for Multiple Myeloma- a road map for the future. *Semin Hematol* 2001 (Jul); 38(3): 295-7.