

W. Jung
F. Zettl
R. Schroers

Multiples Myelom – Therapie

Multiple Myeloma – therapy

Glossar

DSMM	= Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom
GMMG	= German-speaking Myeloma Multicenter Group
OSHO	= Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie/Onkologie
TRM	= Therapie-bezogene Mortalität
VAD	= Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason
VID	= Vincristin, Idarubicin, Dexamethason

Therapieindikation

Eine allgemein akzeptierte Indikation zur systemischen Therapie besteht bei symptomatischen multiplen Myelomen (MM) der **Stadien II und III** nach Durie und Salmon. Paraprotein-bedingte Komplikationen wie MM-assoziierte Niereninsuffizienz, Amyloidose, Hyperviskositätssyndrom oder Neuropathie können auch bei geringerer Tumorzell-Last eine Indikation zur Therapieeinleitung sein. Die mit einem Anteil von unter 5% aller Plasmazellneoplasien seltenen **solitären Plasmozytome** (ossär oder extramedullär) dürfen nicht mit MM des Stadiums I verwechselt und expektativ geführt werden, da sie potenziell kurativ behandelt werden können.

Bestrahlung

Myelomzellen sind strahlensensibel. Bei solitären Plasmozytomen hat die Strahlentherapie nach initialer möglichst vollständiger chirurgischer Resektion kuratives Potential. Mit einem Sicherheitsabstand von 2–3 cm wird die Primärtumorregion in konventioneller Fraktionierung mit Dosen von 40–60 Gy bestrahlt. Bei ossärem Befall ist eine eventuelle paraossäre Weichteilinfiltation zu berücksichtigen. Bei solitären Plasmozytomen der Weichteile beinhaltet das Zielvolumen die lokoregionalen Lymphknotenareale. Etwa 50% der Patienten mit solitärem ossärem Plasmozytom und etwa 70% der Patienten mit solitärem extramedullärem Plasmozytom sind langfristig rezidivfrei. Rezidive manifestieren sich im Allgemeinen systemisch als MM.

Im interdisziplinären therapeutischen Gesamtkonzept multiplexer Myelome kommt die Strahlentherapie hauptsächlich zur **Prävention** und, ggf. konsolidierend nach osteosynthetischer Versorgung, zur **Therapie von Frakturen** zum Einsatz. Bei ausgeprägten Knochenschmerzen kann eine wirksame **Schmerzreduktion** durch Bestrahlung befallener Knochen mit vergleichsweise kleinen Dosen (10–20 Gy) erreicht werden. Etwa 8% aller Myelompatienten erleiden neurologische Komplikationen durch intraspinale Manifestationen des MM. In diesen Fällen besteht eine dringliche Indikation zur Bestrahlung in Kombination mit hochdosierten Glukokortikoiden.

kurzgefasst: Solitäre Plasmozytome müssen sicher von MM des Stadiums I nach Durie und Salmon unterschieden werden. Während im Stadium I des MM eine abwartende Haltung angemessen ist, sind solitäre Plasmozytome durch chirurgische Resektion und lokale Bestrahlung kurativ anzugehen. Bei spinalen Ereignissen besteht eine dringliche Indikation zur Radiatio, kombiniert mit Glukokortikoiden. In ausgewählten Fällen kann eine Laminektomie indiziert sein. Größere Osteolysen sollen präventiv bestrahlt werden, um der Entstehung von Frakturen vorzubeugen.

Konventionelle Chemotherapie

Die 1969 von Alexanian vorgestellte Kombination von **Melphalan und Prednison** (Melphalan 8 mg/m² p.o., Tag 1–4, oder 15 mg/m² i.v., Tag 1, und Prednison 60 mg/m² p.o., Tag 1–4) stellt auch heute noch die konventionelle Standardchemotherapie für das therapiebedürftige MM dar. Wegen der schwankenden Resorption von Melphalan nach oraler Gabe wird vielfach empfohlen, dieses intravenös zu applizieren. Soll eine orale Behandlung erfolgen, ist die Dosis an den Nadir der Leukozyten und Thrombozyten anzupassen. Angestrebt wird das Auftreten einer milden Granulozytopenie (1000–

Institut
Abteilung Hämatologie und Onkologie, Zentrum Innere Medizin, Universitätsklinikum Göttingen

Korrespondenz
Dr. med. Wolfram Jung · Georg-August-Universität Göttingen, Zentrum Innere Medizin
Abteilung Hämatologie und Onkologie · Robert Koch-Straße 40 · 37075 Göttingen · Tel.: 0551/398535 ·
Fax: 0551/398587 · E-Mail: wolfram.jung@med.uni-goettingen.de

eingereicht: 6.10.2004 · akzeptiert: 16.12.2004

Bibliografie

DOI: 10.1055/s-2005-837415

Dtsch Med Wochenschr 2005; 130: 283–286 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

2000/ μl) bzw. Thrombozytopenie (100 000/ μl) 3 Wochen nach Therapie. Eine Dosisreduktion wird bei Patienten mit Niereninsuffizienz empfohlen. Die Therapie wird in 4- bis 6-wöchigem Abstand bis zum Erreichen eines Plateaus des Paraproteins durchgeführt; eine darüber hinausgehende kontinuierliche Gabe bietet keinen Vorteil, erhöht jedoch das Risiko chemotherapieinduzierter Myelodysplasien. Die objektiven Ansprechraten betragen etwa 50% mit einer medianen Remissionsdauer von 2 Jahren. Wegen der Stammzelltoxizität soll Melphalan **nicht** bei Patienten eingesetzt werden, bei denen eine Mobilisation hämatopoetischer Stammzellen im Rahmen eines Hochdosistherapiekonzeptes in Frage kommt.

Das Stickstofflostderivat **Bendamustin** wird bei MM in neuerer Zeit häufiger verwendet. Die im Rahmen einer randomisierten Phase-III-Studie der OSHO erhobenen Daten zur Wirksamkeit von Bendamustin im Vergleich zur Standardtherapie mit Melphalan werden aktuell ausgewertet. Weitere bei MM wirksame klassische Zytostatika sind **Alkylanzien** (Cyclophosphamid, Ifosfamid, Carmustin), **Anthrazykline** (Doxorubicin, Idarubicin), **Vincaalkaloide** (Vincristin, Vinorelbine), **Etoposid** und **Platinderivate**. Eine Metaanalyse ergab, dass Kombinationschemotherapien zwar zu einer etwas höheren Ansprechraten und einem etwas rascheren Ansprechen führen. Jedoch schlägt sich dies nicht in einer Verlängerung des Überlebens nieder (10). Insbesondere die ursprünglich als Rezidivchemotherapie konzipierten Anthrazyklin-haltigen Schemata **VAD**, **VID** und **ID** sind heute als Induktionschemotherapien vor geplanter Stammzelltransplantation von Bedeutung, da sie eine rasche Senkung der Tumorlast ermöglichen ohne, im Gegensatz zu Melphalan, die Stammzellmobilisation zu kompromittieren. Die potenzielle Kardiotoxizität der Anthrazykline ist zu berücksichtigen.

kurzgefasst: Melphalan ist die konventionelle Standardchemotherapie bei Patienten mit MM, die nicht für eine Hochdosistherapie infrage kommen.

Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation

Bereits vor etwa zwei Dekaden konnte gezeigt werden, dass durch Gabe von Melphalan in hoher Dosis (140 mg/m²) mehr komplette Remissionen erreicht werden als durch konventionelle Chemotherapie. Da diese Therapie zum damaligen Zeitpunkt ohne Stammzellsupport durchgeführt wurde, war sie mit langen Aplasiedauern, hohen Raten infektiöser Komplikationen und einer inakzeptabel hohen Therapie-assoziierten Mortalität (TRM) behaftet. Durch Transplantation von autologem Knochenmark, bzw. nunmehr überwiegend autologen peripheren Blutstammzellen, ist die TRM nach Hochdosis-Melphalantherapie auf etwa 2% gesunken. Zwei prospektiv randomisierte Studien belegen für Patienten bis 65 Jahren die Überlegenheit der Hochdosistherapie hinsichtlich der Remissionsraten, des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens (1,4). Zur Konditionierung vor autologer Stammzelltransplantation wurde Ganzkörperbestrahlung in myeloablativer Dosierung (8 Gy) kombiniert mit hochdosiertem Melphalan (140 mg/m²) gegen Konditionierung allein mit Melphalan (200 mg/m²) verglichen (9). Die alleinige Melphalantherapie erwies sich als gleich effektiv, aber weniger toxisch im Vergleich zur Kombinationstherapie und gilt daher heute als Standard.

Anfang der 1990er Jahre stellte die Gruppe um Barlogie das Konzept der „Total Therapy“ vor, bei dem eine Tandem-Hochdosistherapie mit Melphalan 200 mg/m² im Abstand von 3–6 Monaten erfolgt. Aufgrund der berichteten hohen Remissionsraten wurde das Konzept der Tandem-Transplantation in vier prospektiv randomisierten Studien gegen einmalige Transplantation verglichen. Zwei der Studien zeigten eine signifikant bessere Krankheitskontrolle, die französische IFM-94 Studie zeigte zudem ein signifikant besseres Überleben (medianes Gesamtüberleben 58 vs. 48 Monate). Patienten mit chemosensitiver Erkrankung, die nach der ersten Transplantation noch keine komplette Remission erreicht hatten, schienen am meisten von der Tandem-Transplantation zu profitieren (2). Die aktuellen Transplantationsprotokolle der deutschen Studiengruppen DSMM und GMMG sehen Tandem-Transplantationen vor.

Angesichts eines medianen Alters von über 60 Jahren bei Diagnosestellung stellt sich die Frage, inwiefern auch ältere Patienten von einer Stammzelltransplantation profitieren. In nicht-randomisierten Studien konnte eine Tandem-Transplantation mit dosisreduziertem Melphalan (100–140 mg/m²) bei Patienten bis zu einem Alter von mindestens 70 Jahren sicher durchgeführt werden. Eine retrospektive Matched-Pair-Analyse (12) wies auf einen Vorteil für die Hochdosistherapie hinsichtlich Krankheitskontrolle und Gesamtüberleben hin. Das GMMG-65 Protokoll vergleicht gegenwärtig prospektiv randomisiert bei Patienten im Alter von 65–75 Jahren die konventionelle Chemotherapie mit einer autologen Tandem-Transplantation nach Melphalan 100 mg/m². Auch die DSMM II-Studie sieht für Patienten in der Altersgruppe 60–70 Jahre eine Tandem-Transplantation nach Konditionierung mit Melphalan 140 mg/m² vor. Diese Studie prüft prospektiv randomisiert den Stellenwert der konventionellen Induktionschemotherapie vor Stammzellmobilisierung und Hochdosistherapie. Dies ist von besonderem Interesse, da sich während dieser möglicherweise entbehrlichen Therapiephase etwa die Hälfte aller im Rahmen der Gesamttherapie zu verzeichnenden Todesfälle ereignet.

kurzgefasst: Die Überlegenheit von Hochdosis-Melphalan mit autologer Stammzelltransplantation gegenüber der konventionellen Therapie ist für Patienten bis zu einem Alter von 60–65 Jahren gezeigt. Auch ältere Patienten in einem Alter bis zu (mindestens) 70 Jahren und gutem Allgemeinzustand ohne Komorbiditäten können mit dieser Modalität behandelt werden. Eingeschränkte Nierenfunktion und eine begrenzte Anzahl (ca. 6 Zyklen) Alkylanzienhaltiger Chemotherapien stellen per se keine Kontraindikationen gegen eine Hochdosistherapie dar. Therapiebedürftige Patienten sollten zur Therapieplanung in einem Transplantationszentrum vorgestellt werden.

Allogene Stammzelltransplantation

Die allogene Stammzelltransplantation bei MM ist durch eine hohe TRM belastet, diese betrug beispielsweise nach einer retrospektiven Analyse der EBMT (7) im Zeitraum 1994–1998 2 Jahre nach allogener Blutstammzelltransplantation 37%. Wenngleich ca. 50% der Patienten nach allogener Transplantation – deutlich mehr als nach autologer Transplantation – aufgrund des „Graft versus Myelom-Effekts“ eine molekulare Remission erreichen, kommt es doch im Verlauf bei ca. 20% der Patienten zum Rezidiv (7). In letzter Zeit konnte gezeigt

werden, dass nicht-myeloablative Konditionierungsschemata mit einer geringeren TRM als konventionelle Konditionierungen behaftet sind. Gegenwärtig untersuchen in Deutschland das DSMM V-Protokoll und das GMMG-HD3-Protokoll den Stellenwert der allogenen Transplantation nach nicht-myeloablativer Konditionierung in der Primärtherapie von Hochrisikopatienten, die u.a. durch Nachweis der 13q-Deletion definiert sind. Die „mini-allogene“ Transplantation wird hier bei Verfügbarkeit eines HLA-identischen Spenders (GMMG-HD3-Protokoll: Geschwisterspenders) als Konsolidierung nach autologer Stammzelltransplantation durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen bleiben abzuwarten.

kurzgefasst: Nur eine Minorität aller Myelompatienten kommt für eine allogene Stammzelltransplantation infrage. Der Einsatz der allogenen Stammzelltransplantation in der Primärtherapie ist Gegenstand klinischer Studien.

Erhaltungstherapie

In der Erhaltungstherapie nach konventioneller Chemotherapie ergibt sich nach zwei Metaanalysen ein signifikanter Vorteil für die Interferonerhaltungstherapie hinsichtlich des progressionsfreien (4–6 Monate) und des Gesamtüberlebens (4–7 Monate) (11, 10). Die Datenlage für Interferonerhaltung nach Hochdosistherapie stützt sich zum einen auf eine prospektiv randomisierte Studie, die nur einen vorübergehenden Vorteil hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens aufwies (5). Eine retrospektive Analyse der EBMT (3) zeigte eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens bei Patienten in partieller Remission, so dass der Einsatz von Interferon- α (IFN- α) zur Erhaltung nach Hochdosistherapie sinnvoll erscheint. Wegen akuter und chronischer Nebenwirkungen und zum Teil ausgeprägter Hämatoxizität nach Stammzelltransplantation gestaltet sich die Therapie mit IFN- α oft schwierig. Ob die Verwendung pegylierten Interferons Vorteile bietet, wird im Rahmen der DSMM V-Studie geprüft.

Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom

Konventionelle Chemotherapie und autologe Transplantation

Liegt die letzte wirksame konventionelle Chemotherapie mehr als 6 Monate zurück, kann das initial verwendete Schema nochmals wirksam sein. Bei einer kürzeren Remissionsdauer bzw. Progression unter Melphalan-haltiger Therapie ist VAD etabliertes Zweitlinienschema. Refraktärität im Rahmen der Induktionschemotherapie vor geplanter Hochdosis-Melphalantherapie hat keinen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben, so dass auch in diesem Fall die Transplantation wie geplant durchgeführt werden soll (15). Patienten, die nach einer begrenzten Zahl Alkylanzien-haltiger konventioneller Chemotherapie rezidivieren, können auch sekundär für eine Stammzelltransplantation in Frage kommen und sollten in einem Transplantationszentrum vorgestellt werden.

Thalidomid, Bortezomib, CC-5013 und Arsen-Trioxid

Unter Thalidomid-Monotherapie ist bei etwa jedem dritten Patienten mit chemotherapierefraktärem MM bzw. Rezidiv nach Hochdosistherapie mit einem Ansprechen zu rechnen (14). Die Wirksamkeit kann durch Kombination mit Dexamethason und/oder

Chemotherapie (z.B. Cyclophosphamid (8)) gesteigert werden. Thalidomid sollte nach Verträglichkeit und Wirkung titriert werden, nur wenige Patienten tolerieren mehr als 300–400mg; auch niedrige Dosen (100mg/d) können wirksam sein. Wesentliche Nebenwirkungen von Thalidomid sind Polyneuropathie, Obstipation, Müdigkeit und Teratogenität. Wegen potenzieller Irreversibilität der Polyneuropathie ist engmaschig auf entsprechende Symptome zu achten. Unter der Kombination Thalidomid und Chemotherapie wurde in einzelnen klinischen Studien zur Primärtherapie des MM eine hohe Inzidenz thromboembolischer Komplikationen beobachtet. In Deutschland hat das GMMG-HD3-Protokoll den Effekt von Thalidomid in der Induktions- und Erhaltungstherapie im Rahmen eines autologen Transplantationskonzeptes bei neu diagnostiziertem MM geprüft; die Ergebnisse dieser Studie bleiben abzuwarten. Mindestens 3 Wochen vor Stammzellmobilisation muss die Therapie mit Thalidomid ausgesetzt werden.

Das Thalidomid-Analogon und zur Klasse der IMiDs (Immunomodulatory drugs) zählende **CC-5013 (Revlimid)** zeigte in Phase I/II-Studien eine dem Thalidomid vergleichbare Ansprechrate. Häufigste Nebenwirkung ist die Myelosuppression, im Gegensatz zu Thalidomid wird das Auftreten von Müdigkeit, Obstipation und Polyneuropathie nicht beschrieben. In einer Studie der DSMM wird eine Kombinationstherapie von CC-5013 plus Dexamethason gegen Dexamethason allein bei vorbehandelten Patienten verglichen.

Der Proteasom-Inhibitor **Bortezomib** zeigte in einer multizentrischen Phase II-Studie bei multipel vorbehandelten und refraktären MM eine Ansprechrate von 35% (13). Wesentliche Nebenwirkungen bestanden in Hämatoxizität mit führender Thrombozytopenie, gastrointestinaler Toxizität, Müdigkeit und Polyneuropathie. Bortezomib ist für die Behandlung von Myelompatienten, die mindestens zwei vorangehende Therapien durchlaufen haben und bei denen während der letzten Behandlung eine Krankheitsprogression zu beobachten war, zugelassen.

Die Anwendung von Arsen-Trioxid in der Therapie des refraktären MM wird derzeit in einer Phase I/II-Studie der DSMM V geprüft. Aus anderen Untersuchungen sind Remissionsraten von ca. 30% bekannt. Das Nebenwirkungsspektrum umfasst Müdigkeit, QT-Prolongationen sowie eine Myelosuppression.

kurzgefasst: Die chemotherapeutischen Möglichkeiten sind im Rezidiv oftmals eingeschränkt. Im Einzelfall ist ein (ggf. erneutes) Transplantationskonzept zu diskutieren. Thalidomid und das für die Therapie rezidivierter MM zugelassene Bortezomib sind als wertvolle Ergänzungen des therapeutischen Spektrums verfügbar, weitere neue Substanzen (CC-5013, Arsen-Trioxid) befinden sich auch in Deutschland in klinischer Prüfung. Es bleibt abzuwarten, ob diese Substanzen auch einen Stellenwert in der Primärtherapie erhalten.

Supportivtherapie

Bisphosphonate

Bisphosphonate reduzieren bei Patienten mit therapiebedürftigem Myelom die Inzidenz von pathologischen Frakturen und Knochenschmerzen sowie die Notwendigkeit einer Strahlentherapie. Patienten

ten, die Pamidronat im Rahmen einer Rezidivchemotherapie erhalten, haben möglicherweise auch einen Vorteil bezüglich der Überlebenszeit. In den ASCO-Guidelines von 2002 wurden 90mg Pamidronat oder 4 mg Zoledronat i.v. alle 3–4 Wochen empfohlen. Die Behandlung soll hiernach so lange fortgesetzt werden, bis der wahrscheinliche palliative Nutzen geringer ist als die Belastung durch die Infusionsbehandlung. Ob Bisphosphonate im Stadium I die Progression des Myeloms verringern, ist Gegenstand der DSMM IV-Studie.

Anämie

Zwei von drei Myelompatienten weisen bei Diagnosestellung eine Anämie auf. Diese ist Korrelat der Erkrankungsaktivität und bildet sich im Allgemeinen unter einer wirksamen Systemtherapie zurück. Mit dem Ziel einer Verbesserung der Lebensqualität und einer Reduktion des Transfusionsbedarfs ist rekombinantes humanes Erythropoetin (rhEPO) bei MM-Patienten geprüft worden. Das Ansprechen auf rhEPO entspricht in diesem Kollektiv dem anderer Tumorpatienten. Der Therapieerfolg nach 4 Wochen ist prädiktiv für den weiteren Verlauf des Hb-Wertes. Insbesondere Patienten mit niedriger endogener Epo-Serumkonzentration (< 100 U/l) können von der Therapie profitieren. Eine symptomatische Anämie mit Hb < 10 g/dl wird in verschiedenen Richtlinien als angemessene Indikation für eine Therapie mit rhEPO genannt.

Immunglobuline

Patienten mit sekundärem Antikörpermangel und rezidivierenden schweren Infekten können ggf. von einer Immunglobulinsubstitution profitieren. Abschließend gesicherte Daten zu deren Einsatz liegen allerdings nicht vor.

Fazit

Das Multiple Myelom ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Für die meisten Patienten besteht kein kurativer Therapieanspruch und die Erkrankung verläuft chronisch progredient. Ziel aller therapeutischen Bemühungen muss sein, das Auftreten myelombedingter Komplikationen zu verzögern. Da die auf den Einzelfall abgestimmte tumormodifizierende Therapie hierbei von entscheidender Bedeutung ist, soll sie bei allen Patienten mit MM von onkologisch versierten Ärzt(inn)en geleitet werden. Infektionsgefährdung, hämatopoetische Insuffizienz, renale und ossäre Komplikationen bedrohen die Patienten und erfordern konsequente Kontrollen und adäquate Supportivtherapie. Die im Krankheitsverlauf häufig entstehenden psychosozialen Probleme bis hin zur Terminalbetreuung erfordern eine engmaschige Zusammenarbeit zwischen betreuendem Hausarzt, Internisten und Hämatologen/Onkologen.

Konsequenz für Klinik und Praxis

- **Indikation zur systemischen Therapie: symptomatisches Stadium II und III nach Durie und Salmon**
- **Hochdosistherapie mit Melphalan mit autologer Stammzelltransplantation ist Standardchemotherapie überlegen**
- **Bei Patienten, die für eine Hochdosistherapie nicht geeignet sind: Standardchemotherapie mit Melphalan und Prednison**
- **Im Rezidiv oder bei refraktärem MM Bortezomib, Thalidomid oder Revlimid erwägen**

Hinweis: Weitere Information zu den Studien der DSMM, GMMG und OSHO finden sich im Internet unter <http://www.lymphome.de/>.

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in dem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Literatur

- 1 Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM et al. Intergroupe Francais Du Myelome. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 335: 91–97
- 2 Barille-Nion S, Barlogie B, Bataille R et al. Advances in Biology and Therapy of Multiple Myeloma. *Hematology. Am Soc Hematol Educ Program* 2003; 1: 248–278
- 3 Bjorkstrand B, Svensson H, Goldschmidt H et al. Alpha-interferon maintenance treatment is associated with improved survival after high-dose treatment and autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: a retrospective registry study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 511–515
- 4 Child JA, Morgan GJ, Davies FE et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348: 1875–1883
- 5 Cunningham D, Powles R, Malpas J et al. A randomized trial of maintenance interferon following high-dose chemotherapy in multiple myeloma: long-term follow-up results. *Br J Haematol* 1998; 102: 495–502
- 6 Fritz E, Ludwig H. Interferon-alpha treatment in multiple myeloma: meta-analysis of 30 randomised trials among 3948 patients. *Ann Oncol* 2000; 11: 1427–1436
- 7 Gahrton G, Svensson H, Cavo M et al. Progress in allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparison between transplants performed 1983–93 and 1994–8 at European Group for Blood and Marrow Transplantation Centres. *Br J Haematol* 2001; 113: 209–216
- 8 Kropff MH, Lang N, Bisping G et al. Hyperfractionated cyclophosphamide in combination with pulsed dexamethasone and thalidomide (HyperCDT) in primary refractory or relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol* 2003; 122: 607–616
- 9 Moreau P, Facon T, Attal M et al. Comparison of 200mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial. *Blood* 2002; 99: 731–735
- 10 Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3832–3842
- 11 Myeloma Trialists' Collaborative Group. Interferon as therapy for multiple myeloma: an individual patient data overview of 24 randomized trials and 4012 patients. *Br J Haematol* 2001; 113: 1020–1034
- 12 Palumbo A, Triolo S, Argentino C et al. Dose-intensive melphalan with stem cell support (mel100) is superior to standard treatment in elderly myeloma patients. *Blood* 1999; 94: 1248–1253
- 13 Richardson PG, Barlogie B, Berenson J et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348: 2609–2617
- 14 Singhal S, Mehta J, Desikan R et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999; 341: 1565–1571
- 15 Singhal S, Powles R, Sirohi B, Treleaven J, Kulkarni S, Mehta J. Response to induction chemotherapy is not essential to obtain survival benefit from high-dose melphalan and autotransplantation in myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30: 673–679