

OCENA USPEŠNOSTI ENAJSTLETNEGA ZDRAVLJENJA STAREJŠIH BOLNIKOV Z DISEMINIRANIM PLAZMOCITOMOM

EVALUATION OF TREATMENT FOR ELDERLY PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

Amela Kabaklić,¹ Peter Černelc²

¹ Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

² Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Izvleček

- Izhodišča** *V retrospektivni raziskavi smo ugotavljali učinkovitost različnih načinov zdravljenja starejših bolnikov z diseminiranim plazmocitomom (DP) in jih primerjali z izsledki raziskav v literaturi.*
- Metode** *Osnovni namen raziskave je bil ugotoviti splošno preživetje 120 bolnikov, starejših od 65 let, z diseminiranim plazmocitomom, ki smo ga opredelili kot čas od postavitve diagnoze do zadnje kontrole oz. smrti. V prvem delu raziskave smo primerjali uspešnost zdravljenja bolnikov, ki smo jih zdravili z alkeranom (melphalan) in prednizolonom ter z drugimi zdravili, brez talidomida, s preživetjem bolnikov, ki so prejeli talidomid. Izsledke naše raziskave smo primerjali z izsledki v literaturi. V drugem delu raziskave smo primerjali verjetnost preživetja naših bolnikov s pričakovanim preživetjem, ocenjenim z mednarodnimi napovednimi dejavniki (razvrščanje v stopnje po Durie in Salmonu (DS) in stopnje bolezni po oceni ISS (International staging system). Podatke smo vrednotili z uporabo Kaplan-Meierjevega načina določitve verjetnosti preživetja.*
- Rezultati** *Verjetnost preživetja vseh bolnikov, starejših od 65 let, z DP je bila 67,1 meseca; 33,4 meseca za bolnike, ki smo jih zdravili z alkeranom in prednizolonom (AP) ter drugimi zdravili (DZ), vendar brez talidomida (AP+DZ), in 112,7 meseca za bolnike, ki smo jih zdravili z alkeranom, prednizolonom in drugimi zdravili, vključno s talidomidom (AP+DZ+T). Verjetnost preživetja bolnikov, ki smo jih zdravili z drugimi zdravili, vendar ne s talidomidom (DZ), je bila 30,2 meseca, in 78,7 meseca pri bolnikih, ki so prejeli poleg drugih zdravil še talidomid (DZ +T). Razlika v uspešnosti zdravljenja AP+DZ+T glede na skupino bolnikov AP+DZ je bila statistično pomembna večja ($p = 0,0003$). Razlika v uspešnosti zdravljenja DZ+T glede na DZ je bila tudi statistično pomembna večja ($p < 0,0001$). Rezultati verjetnosti preživetja po Durie-Salmonu in glede na ISS niso bili reprezentativni zaradi premajhnega števila operovanih bolnikov ($n = 120$ oz. 81).*
- Zaključki** *Rezultati naše raziskave potrjujejo večjo verjetnost daljšega preživetja naših starejših bolnikov z diseminiranim plazmocitomom, kot jih zasledimo v literaturi. Talidomid v kombinaciji z drugimi zdravili statistično pomembno vpliva na podaljšanje verjetnosti preživetja in naj bi predstavljal zdravilo izbire pri starejših bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, kljub temu pa ostaja bolezen z neugodno napovedjo. Nadaljnje povečanje verjetnosti preživetja bolnikov z DP si v prihodnosti obetamo od uvedbe novih zdravil, kot sta bortezomib in lenalidomid.*

Ključne besede *zdravljenje; melphalan; beta-2 mikroglobulin; talidomid*

Avtor za dopisovanje/Corresponding author:

prof. dr. Peter Černelc, dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Abstract

- Background** *In this retrospective study we have evaluated the effectiveness of different ways of treatment for elderly patients with multiple myeloma and we have compared our results with already published clinical studies.*
- Methods** *The primary goal of our study was to establish the overall survival of 120 elderly patients with multiple myeloma which was defined as timeframe from the onset of the diagnosis up to the point of last check-up or death.*
In the first part of the study we compared the survival of patients treated with alceran (melphalan) and prednisone or other medications without thalidomide, with survival of patients being treated with thalidomide. The results of our study were compared to findings in other published clinical studies.
In the second part we continued to compare the median overall survival of our patients with expected survival staged with international prognostic factors (Durie-Salmon staging system and International staging system ISS).
The medial overall survival was evaluated using the Kaplan-Meier method.
- Results** *Median overall survival times were 67.1 months for all 120 elderly patients with multiple myeloma, 33.4 months for patients treated with alceran and prednisone (AP) or other medications (DZ) without thalidomide (AP+DZ), 112.7 months for patients treated with AP, thalidomide and other medications (AP+DZ+T), 30.2 months for patients treated with other medications but without thalidomide (DZ) and 78.7 months for patients treated only with thalidomide or with thalidomide and other medications (T+DZ). Treatment with AP+DZ+T was asociated with significantly better survival than was AP+DZ ($p = 0.0003$). Treatment T+DZ was also asociated with significantly better survival than was DZ ($p < 0.0001$). The results of median survival times staged by Durie-Salmon staging system and International staging system ISS were not representative because of smal number of observed patients ($n = 120$ i.e. 81).*
- Conclusions** *The result of our study indicates that combination chemotherapy with thalidomide is effective treatment for elderly patients with multiple myeloma. Thalidomide in combination with other medications significantly extended medial overall survival, therefor thalidomide should be the reference treatment for elderly patients with multiple myeloma for the time being.*
Compering overall survival among different treatment centers we observed better survival in our clinic, nevertheless multiple myeloma is stil a disease with severe prognosis. With that in mind we have high hopes for treating multiple myeloma with introduction of new drugs (bortezomib, lenalomid).
- Key words** *treatment; melphalan; beta-2 microglobulin; thalidomide*

Uvod

Diseminirani plazmocitom (DP) je maligna novotvorba, ki nastane iz limfocitov vrste B, ki so skoraj dosegli zrelost plazmatke.¹ Bolniki imajo najpogosteje težave zaradi sprememb v skeletu, kot so osteolitичne spremembe in prelomi, pogostih okužb in zmanjšane delovanja ledvic.² Diseminirani plazmocitom je bolezen starejših ljudi. Najbolj pogost je med 60. in 70. letom starosti.³

Po podatkih Registra raka za Slovenijo vsako leto za diseminiranim plazmocitomom zbolijo okoli 80 bolnikov, prevalenca je okoli 230 bolnikov.⁴

Smernice za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma v R Sloveniji so v skladu s priporočili, ki veljajo v svetu za zdravljenje te bolezni.^{5,6}

Osnovni način zdravljenja starejših bolnikov z diseminiranim plazmocitomom je bil dolga leta kombi-

nacija alkerana in prednizolona (AP), ki se uporablja že od leta 1960. Relativno majhna uspešnost zdravljenja, predvsem pri skupini bolnikov z neugodnimi citogenetičnimi spremembami, je prispevala k uvedbi novih načinov zdravljenja.⁷

Talidomid je zdravilo, ki so ga razvili že leta 1950 za zdravljenje nespečnosti in jutranje slabosti pri nosečnicah. Pozneje se je izkazalo, da je učinkovit pri zdravljenju diseminiranega plazmocitoma. Čeprav vsi načini delovanja niso poznani, pa vemo, da zavira angiogenezo, povzroča motnje v medsebojnem delovanju med plazmocitomskimi celicami in mikrookoljem ter zavira rast in preživetje plazmocitomskih celic.⁸ V Sloveniji smo talidomid začeli uporabljati leta 2002.

V prvem delu raziskave smo ocenjevali uspešnost različnih načinov zdravljenja s preživetjem starejših bolnikov z DP, ki so prejeli AP ali pa AP+talidomid

(AP+T). Izsledke naše raziskave smo primerjali z izsledki v literaturi.

V drugem delu raziskave smo ocenjevali napoved poteka bolezni in preživetja naših bolnikov glede na mednarodne napovedne dejavnike (razvrščanje v stopnje po Durie-Salmonu (DS) in International staging system (ISS)) ter ju primerjali z izsledki v literaturi.

Bolniki in načini zdravljenja

V retrospektivno raziskavo smo zajeli 120 bolnikov z diseminiranim plazmocitomom, ki so bili ob ugotovitvi bolezni starejši od 65 let in smo jih zdravili na KO za hematologijo UKC Ljubljana. V raziskavo smo vključili vse bolnike ne glede na stanje bolezni ob ugotovitvi iz širše ljubljanske regije, pri katerih smo ugotovili diseminirani plazmocitom v obdobju med 1. 1. 1996 in 31. 12. 2006. Pri vrednotenju rezultatov smo upoštevali bolnike, ki smo jih sledili do 31. 12. 2007. Zdravljenje je potekalo kot del vsakodnevne klinične prakse s postopnim uvajanjem novih zdravil. Osnovni način zdravljenja starejših bolnikov z DP je bila kombinacija alkerana in prednizolona, pri bolnikih s pomembno prizadetostjo ledvic (stopnja B) pa kombinacija (vinkristina, farmarubicina in deksametazona (VAD)), naslednji načini pa melfalan iv, ciklofosamid, talidomid, bortezomib. 10 bolnikom pa smo napravili tandemsko avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic.

Vse bolnike smo razvrstili glede na razširjenost bolezni po Durie-Salmonu v tri stopnje. Vsaka stopnja ima dve podskupini (A,B) glede na serumsko raven kreatinina ($A \leq 177 \mu\text{mol/L}$, $B > 177 \mu\text{mol/L}$). 81 bolnikov, ki so imeli ob ugotovitvi bolezni podatke o serumskem albuminu in beta-2 mikroglobulinu, smo razvrstili tudi glede na razširjenost bolezni po ISS.

Osnovni namen raziskave je bil ugotoviti splošno preživetje bolnikov, ki smo ga opredelili kot čas od postavitve diagnoze do zadnje kontrole oz. smrti.

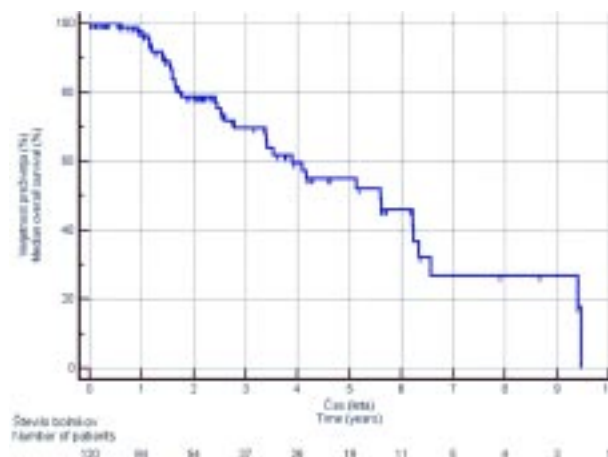
Podatke smo vrednotili z uporabo Kaplan-Meierjevega načina določitve verjetnosti preživetja v mesecih oz. letih. Za primerjavo učinkovitosti različnih načinov zdravljenja smo uporabili preizkus Logrank.

Rezultati

Učinkovitost zdravljenja glede na preživetje smo ocenili pri 120 bolnikih, starejših od 65 let, pri 72 ženskah in 48 moških. Bolnike smo glede na razširjenost bolezni razvrstili v stopnje po Durie Salmonu: stopnja I A 27 (22,5 %) bolnikov, stopnja I B 2 (1,7 %) bolnika, stopnja II A 48 (40 %) bolnikov, stopnja II B 16 (13,3 %) bolnikov, stopnja III A 20 (16,7 %) bolnikov in stopnja III B 7 (5,8 %) bolnikov. Bolnike ($n = 81$), ki so imeli ob ugotovitvi bolezni podatke o serumskem albuminu in β_2 mikroglobulinu, smo razvrstili tudi glede na razširjenost bolezni po oceni IPI v stopnje I 15 (18,5 %) bolnikov, stopnja II 39 (35,8 %) bolnikov in stopnja III 37 (45,7 %) bolnikov (Razpr. 1).

Verjetnost preživetja vseh bolnikov, ki so bili vključeni v raziskavo ($n = 120$), je bila 67,1 meseca, povprečno preživetje 29,5 meseca in mediana preživetja 20,8 meseca. Zadnja dva izsledka sta zaradi sorazmerno kratkega časa opazovanja preživetja in živih bolnikov nerealna (Sl. 1).

Skupina 17 bolnikov, ki smo jih zdravili z AP+DZ, je imela verjetnost preživetja 33,4 meseca. Skupina 31



Sl. 1. Verjetnost preživetja starejših bolnikov z diseminiranim plazmocitomom.

Figure 1. Median overall survival for elderly patients with multiple myeloma.

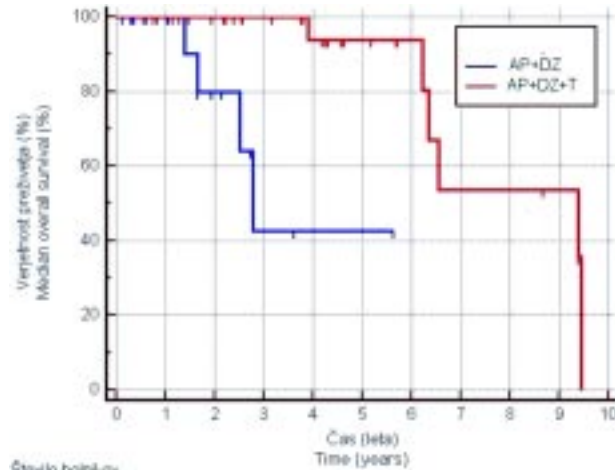
Razpr. 1. Osnovne značilnosti bolnikov.

(AP = alkeran in prednizolon, DZ = druga zdravila, T = talidomid)

Table 1. Baseline patient characteristics.

(AP = alceran and prednisone, DZ = other medications, T = thalidomide)

		Vsi bolniki All patients (n = 120)	AP + DZ (n = 17)	AP + DZ + T (n = 31)	DZ + T (n = 60)	DZ (n = 60)				
Ženske / Female		72	15	88,2 %	22	71,0 %	37	61,7 %	35	58,3 %
Moški / Male		48	2	11,8 %	9	29,0 %	23	38,3 %	25	41,7 %
Durie-Salmon stadij bolezni	I	29	3	17,6 %	9	29,0 %	10	16,7 %	19	31,7 %
Durie-Salmon stage	II	64	10	58,8 %	13	41,9 %	31	51,7 %	33	55,0 %
	III	27	4	23,5 %	9	29,0 %	19	31,7 %	8	13,3 %
ISS stadij bolezni	I	15	1	5,9 %	3	9,7 %	5	8,3 %	5	8,3 %
ISS stage	II	29	5	29,4 %	9	29,0 %	16	26,7 %	16	26,7 %
	III	37	5	29,4 %	10	32,3 %	23	38,3 %	23	38,3 %
Kreatinin $\leq 177 \mu\text{mol/L}$ / Creatinine $\leq 177 \mu\text{mol/L}$		95	13	76,5 %	30	96,8 %	53	88,3 %	42	70,0 %
Albumin $< 35 \text{ g/L}$ / Albumin $< 35 \text{ g/L}$		40	8	47,1 %	9	29,0 %	22	36,7 %	18	30,0 %
β_2 mikroglobulin $\geq 3,5 \text{ mg/L}$ / β_2 mikroglobulin $\geq 3,5 \text{ mg/L}$		60	10	58,8 %	16	51,6 %	35	58,3 %	25	41,7 %

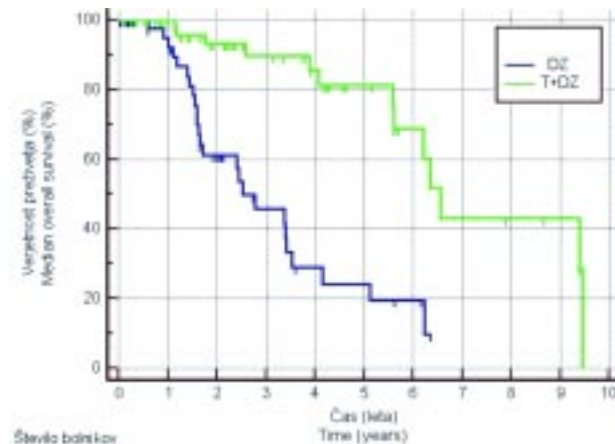


Število bolnikov
Number of patients

AP+DZ	17	12	6	2	1	1	0	0	0	0
AP+DZ+T	31	28	24	19	15	10	7	4	4	3

Sl. 2. Prikaz primerjave verjetnosti preživetja skupine bolnikov, ki smo jih zdravili AP+DZ, in skupine bolnikov, ki smo jih zdravili z AP + DZ + T. (AP = alkeran in prednizolon, DZ = druga zdravila, T = talidomid)

Figure 2. Review of comparison of median overall survival between patients treated with AP+DZ and patients treated with AP + DZ + T. (AP = alceran and prednisone, DZ = other medications, T = thalidomide)

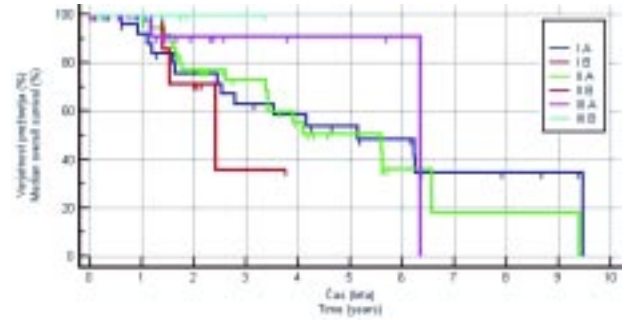


Število bolnikov
Number of patients

DZ	60	36	19	11	6	5	3	0	0	0
T+DZ	60	48	35	26	20	14	8	5	4	3

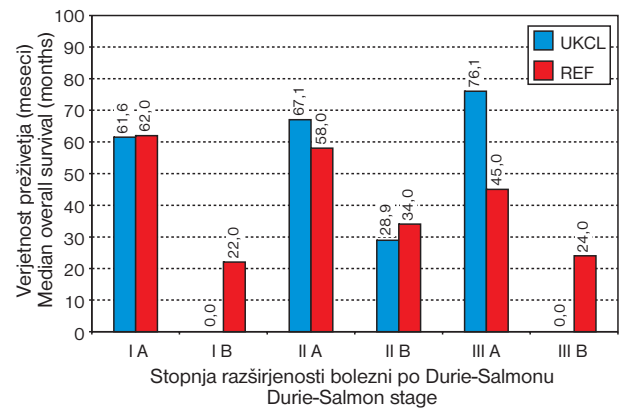
Sl. 3. Prikaz primerjave verjetnosti preživetja skupine bolnikov, ki smo jih zdravili s T + DZ, in skupine bolnikov, ki smo jih zdravili le z DZ. (T = talidomid, DZ = druga zdravila)

Figure 3. Review of comprison of median overall survival between patients treated with T + DZ and patients treated only with DZ. (T = thalidomide, DZ = other medications)



Sl. 4. Prikaz primerjave verjetnosti preživetja skupin bolnikov z diseminiranim plazmocitomom glede na stopnjo razširjenosti bolezni po Durie-Salmonu. (A: serumski kreatinin ≤ 177 μmol/L, B: serumski kreatinin > 177 μmol/L)

Figure 4. Review of comparison median overall survival time for patients with different stages of multiple myeloma according to Durie-Salmon. (A: serum creatinine ≤ 177 μmol/L, B: serum creatinine > 177 μmol/L)



Sl. 5. Verjetnost preživetja bolnikov z diseminiranim plazmocitomom glede na stopnjo razširjenosti bolezni po Durie-Salmonu. (UKCL = Univerzitetni klinični center Ljubljana; REF glej ¹¹, A: serumski kreatinin ≤ 177 μmol/L, B: serumski kreatinin > 177 μmol/L)

Figure 5. Median overall survival time for patients with multiple myeloma according to Durie-Salmon staging system. (UKCL = University Clinical Center Ljubljana; REF see ¹¹, A: serum creatinine ≤ 177 μmol/L, B: serum creatinine > 177 μmol/L)

bolnikov, ki smo jo zdravili z AP+DZ+T, je imela verjetnost preživetja 112,7 meseca (Sl. 2). Razlika v preživetju bolnikov, ki smo jih zdravili z AP+DZ+T, je bila statistično pomembno daljša glede na preživetje bolnikov, ki smo jih zdravili z AP+DZ (p < 0,0003). Skupina 60 bolnikov, ki smo jo zdravili DZ+T, je imela verjetnost preživetja 78,7 meseca. Skupina 60 bolnikov, ki smo jo zdravili z DZ, je imela verjetnost preživetja 30,2 meseca (Sl. 3). Razlika v preživetju bolnikov, ki so prejeli DZ+T, je bila statistično pomemb-

no daljša glede na preživetje bolnikov, ki so prejemale le DZ ($p < 0,0001$).

Verjetnost preživetja, ki smo jih razvrstili po Durie-Salmonu, je bila pri bolnikih, ki smo jih uvrstili v stopnjo I A (27) 61,6 meseca, v stopnjo II A (48) 67,1 meseca, v stopnjo II B (16) 28,9 meseca, v stopnjo III A (20) 76,1 meseca. Podatkov za skupini I B (2) in III B (7) nimamo zaradi premajhnega števila opazovanih bolnikov v teh dveh skupinah (Sl. 5).

Razpravljanje

V naši raziskavi smo ugotovili, da je bila verjetnost preživetja naših bolnikov, starejših od 65 let, 67,1 meseca, povprečno preživetje 29,5 meseca in mediana preživetja 20,8 meseca.

Skupina 31 bolnikov, ki smo jo zdravili z AP, drugimi zdravili in s talidomidom (AP+DZ+T), je imela verjetnost preživetja 112,7 meseca. Skupina 17 bolnikov, ki smo jih zdravili z AP in drugimi zdravili, ki pa ni prejela talidomida (AP+DZ), je imela verjetnost preživetja 33,4 meseca. Razlika v preživetju bolnikov teh dveh skupin je bila statistično pomembna ($p < 0,0003$). Skupina 60 bolnikov, ki smo jo zdravili s talidomidom in drugimi zdravili, je imela verjetnost preživetja 78,7 meseca. Skupina 60 bolnikov, ki smo jo zdravili z drugimi zdravili, kot AP, vendar zdravljenje ni vključevalo talidomida, je imela verjetnost preživetja 30,2 meseca.

Razlika v preživetju bolnikov, ki so prejeli talidomid in druga zdravila, je bila statistično pomembna ($p < 0,0001$) glede na preživetje bolnikov, ki talidomida niso prejeli.

Naše rezultate zdravljenja smo primerjali z rezultati že objavljenih večjih raziskav, čeprav so v teh raziskavah uporabili nekoliko drugačna merila.

V randomizirani raziskavi IFM 99-06,⁹ v katero so vključili 447 bolnikov, starih med 65 in 75 let, so ugotovili, da je bila statistično pomembna razlika v verjetnosti preživetja med bolniki, ki so jih zdravili z AP+T (51,6 meseca) glede na verjetnost preživetja bolnikov, ki so jih zdravili le z AP (33,2 meseca) oz. glede na preživetje bolnikov, ki so jih zdravili s presaditvijo krvotvornih matičnih celic (38,3 meseca). Raziskava je pokazala, enako kot naša, da talidomid pomembno vpliva na preživetje. Verjetnost preživetja bolnikov v tej raziskavi je bila manjša v primerjavi z verjetnostjo preživetja naših bolnikov, čeprav bi bilo pričakovati, da bi imeli boljše rezultate glede na izključitvena merila, ki pa jih mi nismo imeli.

V 3. fazi randomizirane, dvojno slepe, s placebom kontrolirane raziskave Pharmion Corporation,¹² v katero so vključili 229 bolnikov, starejših od 75 let, so ugotovili, da se je verjetnost preživetja bolnikov podaljšala za 17,6 meseca če so bili zdravljeni z AP in talidomidom (45,3 meseca), v primerjavi z bolniki, ki so jih zdravili z AP in placebom (27,7 meseca).

Med primerjanjem naših rezultatov z rezultati drugih avtorjev smo ugotovili, da so bolnike, starejše od 75 let, ki predstavljajo 20 % bolnikov z diseminiranim plazmocitomom, pogosto izključili iz velikih kliničnih raziskav.

V randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani raziskavi IFM 01-01,¹³ v katero so vključili 200 bolnikov, starejših od 75 let, so ugotovili, da je bila verjetnost daljšega preživetja bolnikov, ki so jih zdravili z AP in talidomidom (45,3 meseca), večja kot pri bolnikih, ki so jih zdravili z AP in placebom (27,7 meseca). V drugem delu raziskave smo primerjali verjetnost preživetja naših bolnikov s pričakovanim preživetjem, ocenjenim s pomočjo mednarodnih napovednih kazalcev. Kot referenčno raziskavo smo upoštevali raziskavo International Myeloma Working Group,¹¹ ki je zajela 10.750 bolnikov.

Verjetnost preživetja bolnikov z diseminiranim plazmocitomom, ki smo jih razvrstili po Durie-Salmonu, je bila približno enaka kot v referenčni raziskavi, razen v stopnji IIIA, kjer je bila verjetnost preživetja naših bolnikov 76,1 meseca, medtem ko je bila v referenčni raziskavi 45,0 meseca.

Verjetnost preživetja naših bolnikov, ki smo jih razvrstili po ISS, se je z bolj razširjeno stopnjo bolezni celo podaljševala. Nereprezentativne rezultate smo pripisali premajhnemu številu opazovanih bolnikov v naši skupini.⁸¹

Zaključki

Izsledki naše raziskave potrjujejo, da uvedba zdravljenja s talidomidom pomembno podaljša preživetje starejših bolnikov z diseminiranim plazmocitomom ne glede na prejšnje načine zdravljenja.

Verjetnost preživetja naših bolnikov z diseminiranim plazmocitomom je daljša, kot jo zasledimo v literaturi. Kljub dobri rezultati zdravljenja pri nas pa še vedno ostaja diseminirani plazmocitom pri starejših bolnikih, predvsem pri tistih z neugodnimi izsledki citogenetičnih preiskav, bolezni z neugodno napovedjo poteka. Veliko si obetamo od uvedbe novih zdravil, kot sta bortezomib in lenalidomid v prvi način zdravljenja.

Literatura

1. Kocijančič A, Mrevlje F. Bolezni krvi in krvotvornih organov. Interna medicina. Ljubljana: DZS; 1998.
2. Morgan GJ, Davies FE. Evolving treatment strategies for myeloma. *Bri J Cancer* 2005; 92: 217-21.
3. Mlakar U, Andoljšek D, Fikfak N, Glaser M, Grat M, Grmek-Zemljčič T, et al. Smernice za odkrivanje in zdravljenje diseminiranega plazmocitoma. *Zdrav Vestn* 2006; 75: 3-8.
4. Register raka za Slovenijo. Incidenca raka v Sloveniji 2004. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2007. Dostopno na: www.onko-i.si/uploads/LP_2004.pdf
5. Durie BGM, Kyle R, Belch A, Bensinger W, Blade J, Boccadoro M, et al. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematology J* 2003; 4: 379-98.
6. Sirohi B, Powles R. Multiple myeloma. *Lancet* 2004; 363: 875-87.
7. Fonseca R. Strategies for risk-adapted therapy in myeloma. *Hematology* 2007; 304-10.
8. Povzetek glavnih značilnosti zdravila talidomid. Dostopno na www.multiplemyeloma.org/treatments/3.04.php
9. Facon T, Mary J, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, Renaud M, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced - intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99 - 06): a randomised trial. *Lancet* 2007; 370: 1209-18.

10. Mihou D, Georgiou E, Verrou E, Banti A, Chelis L, Markala D, et al. International staging system vs Durie-Salmon staging system in multiple myeloma: evaluation of their prognostic significance. *Haema* 2006; 9: 421-5.
11. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, et al. International staging system for multiple myeloma *J Clin Oncol* 2005; 23: 3412-20.
12. Thalidomide added to standard therapy prolongs overall survival in newly diagnosed multiple myeloma patients over age 75. 49th American Society of Hematology Meeting. Dostopnina: www.prnewswire.com
13. Hulin C, Virion J, Leleu X, Rodon P, Pegourie B, Benboubker L, et al. Comparison of melphalan-prednisone-thalidomide (MP-T) to melphalan-prednisone (MP) in patients 75 years of age or older with untreated multiple myeloma (MM). Preliminary results of the randomized, double-blind, placebo controlled IFM 01-01 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25 Suppl. 20: 8001.

Prispelo 2008-02-23, sprejeto 2008-03-03
