

MIELOMA MÚLTIPLE TIPO IGA. A PROPÓSITO DE UN CASO.

MULTIPLE MYELOMA TYPE IGA. A CASE REPORT.

Correa, Ricardo; Cedeño, Iván, Latorraca, José Isaac.
Médicos Internos. Hospital Santo Tomás.

RESUMEN:

El mieloma múltiple constituye una proliferación maligna de células plasmáticas derivadas de un solo clon. El tumor, sus productos y la respuesta del huésped a ellos, ocasionan diversos trastornos funcionales orgánicos y síntomas como dolores óseos, fracturas, insuficiencia renal, predisposición a infecciones, anemia, hipercalcemia y en ocasiones trastornos de la coagulación, síntomas neurológicos y manifestaciones vasculares de hiperviscosidad.

Se presenta el caso de un paciente de 72 años de edad quien acude por presentar parestesia que progresó a parálisis de miembros inferiores. Durante su hospitalización se encuentran datos de hipercalcemia, lesiones osteolíticas y desarrolla insuficiencia renal aguda. Con estos datos y con el aspirado de médula ósea, que reveló la presencia de un 68 % de plasmocitos, se concluye que el paciente presenta un mieloma múltiple de tipo Ig A. Posteriormente se realiza una revisión bibliográfica sobre esta enfermedad.

Palabras claves: mieloma múltiple, hipercalcemia, lesiones osteolíticas, gammapatía monoclonal.

ABSTRACT:

Multiple myeloma is a malignant proliferation of plasma cells that derivate from a single clone. The tumor, its products and the host's response can cause diverse organic functional disorders and symptoms such as bone pain, fractures, renal insufficiency, predisposition to infections, anemia, hypercalcemia and sometimes coagulation disorders, neurological symptoms and manifestations of blood hyperviscosity.

A case of a 72-year-old male patient who experienced paresthesia that progressed to paralysis of inferior limbs is presented. During hospitalization, he presented hypercalcemia, osteolytic injuries and acute renal insufficiency. This evidence along with the bone marrow aspiration that revealed 68 % of plasma cells point to multiple mieloma of IgA type. Afterwards a bibliographic review and a deep discussion of the case are presented.

Key words: multiple myeloma, hypercalcemia, osteolitics injuries, monoclonal gamaphaty.

El mieloma múltiple constituye una proliferación maligna de células plasmáticas derivadas de un solo clon. El tumor, sus productos y la respuesta del huésped a ellos ocasionan diversos trastornos funcionales orgánicos y síntomas como dolores óseos, fracturas, insuficiencia renal, predisposición a infecciones, anemia, hipercalcemia y en ocasiones trastornos de la coagulación, síntomas neurológicos y manifestaciones vasculares de hiperviscosidad.¹

Su etiología y su epidemiología en la actualidad se desconocen,² pero se presenta en grupos de pacientes que han recibido radiación o contactos con químicos tóxicos durante su vida. Su incidencia aumenta con la edad, teniendo un pico a los 68 años.¹

Su tratamiento es variado. Entre los medicamentos más utilizados en la actualidad tenemos la talidomida y un inhibidor de proteosomas llamado bortezomib, aunque ninguno de estos elimina la enfermedad por completo.³ El tratamiento que más prolonga

la sobrevida en estos pacientes actualmente es el trasplante de médula ósea.¹ Como tratamiento de soporte se utilizan los bifosfonatos para controlar la hipercalcemia y la eritropoyetina para controlar las anemias que padecen estos pacientes.³

El futuro es prometedor para esta enfermedad debido a estudios que se están realizando con anticuerpos anti interleucinas 6 que han demostrado una mejoría en la enfermedad.⁴

ENFERMEDAD ACTUAL

Paciente masculino de 72 años de edad, procedente de San Miguelito, quien acudió con historia de dos meses de evolución de dolor en área lumbar, incapacitante, que en ocasiones se irradiaba a los hipocondrios y parrillas costales, y que mejoraba levemente con analgésicos orales (como acetaminofén).

Un mes previo a su ingreso, presentó debilidad en miembros inferiores, desde las rodillas hacia abajo, asociado a parestesias, y desde hace tres

semanas no puede deambular, por lo que acude al Hospital Integrado San Miguel Arcángel (HISMA), en varias ocasiones, sin mejoría alguna. En última instancia, es referido al Hospital Santo Tomás para un mejor análisis.

HISTORIA ANTERIOR

Antecedentes personales no patológicos

Tabaquismo: aproximadamente 10 cigarrillos por día desde los 30 años de edad.

Etilismo: refiere que cada fin de semana consume una botella de 375 mL de alcohol, desde hace 40 años.

No utiliza drogas.

Escolaridad: no asistió a la escuela.

Vivienda: paredes de bloques, techo de zinc, piso de concreto. Agua potable, luz eléctrica, utiliza una letrina para la deposición de excretas.

Tipo de alimentación: regular. Dos veces por día, con alto contenido de carbohidratos.

Estado socioeconómico: bajo.

Antecedentes personales patológicos

Refiere apendicectomía hace tres años y hospitalización en el HISMA por dos días, debido a la misma. Niega alergias, asma, EPOC, tuberculosis, diabetes, cáncer, enfermedades de transmisión sexual, insuficiencia renal, cardiopatías. Niega transfusiones, traumas. Niega consumo de corticoides, digitálicos u otra droga. Niega historia de exposición a radiación o toxinas.

Antecedentes Heredo Familiares

Ambos padres muertos (el paciente no conoce la causa). Afirmar alcoholismo en tíos de la familia y niega otra patología familiar.

INTERROGATORIO POR APARATOS Y SISTEMAS

- **Síntomas generales:** refiere debilidad en miembros inferiores, pérdida de peso (no cuantificada), incapacidad funcional, cefalea y fatiga.

- **Ojos:** refiere disminución de la agudeza visual.
- **Nariz:** afirma disminución del olfato. Niega rinitis, obstrucción, goteo retrorrenal, epistaxis, prurito, alteración del olfato.
- **Sistema genito-urinario:** afirma poliuria. Niega disuria, polaquiuria, hematuria, piuria, nicturia, oliguria, retardo para iniciar la micción, incontinencia, lumbalgias, tenesmo vesical, cólico renal.
- **Sistema nervioso:** refiere parestesia en miembros inferiores. Niega traumas craneales, trastornos de la visión, audición, olfacción, gusto, sensibilidad, memorias, lenguaje, ideación, conciencia, convulsiones.

EXAMEN FÍSICO

- **Signos vitales:**
P.A: 160/90 mmHg Fc: 74 lpm
Fr: 16 cpm T: 37.3 °C
- **Aspecto general:** paciente consciente, alerta, orientado en las tres esferas, edad aparente coincide con su edad cronológica, cooperador.
- **Cabeza:** normocéfalo, sin exostosis ni hundimiento, buena implantación de cabello.
- **Ojos:** escleras anictéricas, pálidas. Pupilas isocóricas normorreactivas a la luz.
- **Boca:** mucosa oral hidratada, úvula en posición central, simétrica, péndula. Faringe sin hipermia. No se observa alteración en las encías. Mala higiene bucal.
- **Nariz:** tabique nasal central, sin secreciones.
- **Oídos:** pabellones auriculares sin deformidades visibles, conductos auditivos externos permeables, sin secreciones, ni lesiones.
- **Cuello:** cilíndrico, sin adenopatías, no se palpan masas, ni tiroides no hay evidencia de ingurgitación yugular, pulso carotídeo presente, no se ausculta soplo.
- **Tórax:** simétrico, sin tiraje ni retracciones, respiración tipo abdominal.

- **Corazón:** ruidos cardíacos rítmicos, no se ausculta soplos, ni galope, ni chasquido.
- **Pulmones:** buena amplexión y amplexación con buena entrada y salida de aire, sin estertores, ni soplos, no se palpan zonas dolorosas.
- **Abdomen:** plano, ruidos hidroaéreos presentes y normales. Blando, depresible, no doloroso a la palpación, no presenta circulación colateral ni telangectasias. No se palpa masas, ni visceromegalia. No hay rebote ni defensa.
- **Músculo esquelético: miembros inferiores hipotróficos con disminución de la motilidad.** No hay dolor ni deformidades.
- **Piel y mucosas:** buena elasticidad de la piel, no se observa estrías, telangectasias, descamación, erupciones ni petequias ni equimosis ni hiperpigmentación ni linfadenitis. Leve deshidratación.
- **Sistema nervioso:** Glasgow 15/15, sensibilidad en miembros inferiores alterada, nivel sensitivo en T10, no clonus ni Babinsky. No rigidez nuchal, ni signos meníngeos. Miembros Superiores: fuerza muscular 5/5 y Reflejos osteotendinosos 2+. Miembros inferiores: fuerza muscular 1/5 y Reflejos osteotendinosos 3+.

INTERCONSULTAS Y ESTUDIOS PERTINENTES (Evolución del paciente):

Día de Admisión:

Hemoglobina: 7,9 g/dL
 Leucocitos: $15,9 \times 10^3$ u/L
 Neutrófilos: 93,7%
 Conteo de glóbulos blancos: $7,69 \times 10^3$ μ /L
 Plaquetas: 8 400
 Creatinina: 2,7 mg/dL
 Nitrógeno de urea: 33 mg/dL
 Na+: 133 mg/dL
 Ca+: 10,9 mg/dL

El paciente presenta anemia severa, con una leucocitosis y plaquetopenia. Y se aprecia una creatinina aumentada que hace sospechar de una insuficiencia renal aguda. El calcio se encuentra levemente aumentado.

Segundo día intrahospitalario

Radiografía anteroposterior de tórax y lateral: revelan fractura compresiva de la primera y segunda vértebra lumbar, en relación con osteoporosis senil (ver figura 1). Se le ordenó resonancia magnética nuclear para confirmar el diagnóstico.

Figura 1: Radiografía de columna lumbar



Cuarto día intrahospitalario

Se le realiza una biopsia de médula ósea que revela infiltrado linfoide atípico, sugestivo de linfoma.

El calcio se encuentra en 12,5 mg/dL, que sugiere hipercalcemia.

Quinto día intrahospitalario

No se pudo realizar la resonancia magnética porque el paciente presentó claustrofobia al momento del estudio, por lo que se programó con anestesia para otra ocasión.

Radiografía de columna dorso lumbosacra: impresiona fractura compresiva de la primera y segunda vértebras lumbares relacionadas con osteoporosis senil.

Sexto día intrahospitalario

Tomografía computarizada de columna torácica baja-lumbar alta revela que a nivel de L3-L4 y L4-L5 existe canal estrecho adquirido, condicionado

por un abombamiento discal asociado a hipertrofia de ligamento amarillo y cambios degenerativos interfacetarios.

Septimo día intrahospitalario

Nitrógeno de urea en sangre: 113 mg/dL

Creatinina: 2.9 mg/dL

Interconsulta al departamento de Nefrología, el cual decide iniciar al paciente en el programa de hemodiálisis y da el diagnóstico de insuficiencia renal aguda.

Décimo día intrahospitalario

Se realiza estudio neurofisiológico (potenciales evocados de miembros inferiores y superiores).

La respuesta a la estimulación de los nervios cutáneos gruesos de miembros inferiores son pobres en voltaje y definición. Se piensa en enfermedad radicular múltiple a nivel lumbosacro.

La estimulación del nervio cubital derecho evoca respuesta cervicobulbar anormal. Se considera radiculopatía o mieloradiculopatía cervical baja derecha.

También se le realiza ultrasonido Doppler de miembros inferiores, el cual resulta negativo por trombosis venosa profunda del miembro inferior derecho.

Décimo tercer día intrahospitalario:

Aspirado de Medula ósea revela: mielocitos en 1 %, megacariocitos presentes, 68 % de células plasmáticas y relación mieloeritroide de 3 a 1.

Con estos valores de células plasmáticas y con los datos de hipercalcemia, insuficiencia renal aguda y parálisis de miembros inferiores se confirma el diagnóstico de Mieloma Múltiple.

Décimo quinto día intrahospitalario: (ver Figura 2)

Electroforesis de proteínas:

-Proteínas totales: 11.5 g/dL

-Valores de Ig:

- IgA: 6 100mg/dL (168-378)
- IgG: 364 mg/dL (694-1618)
- IgM: 27.4 g/dL (60-263)

Figura 2: Representación gráfica de electroforesis de proteínas.

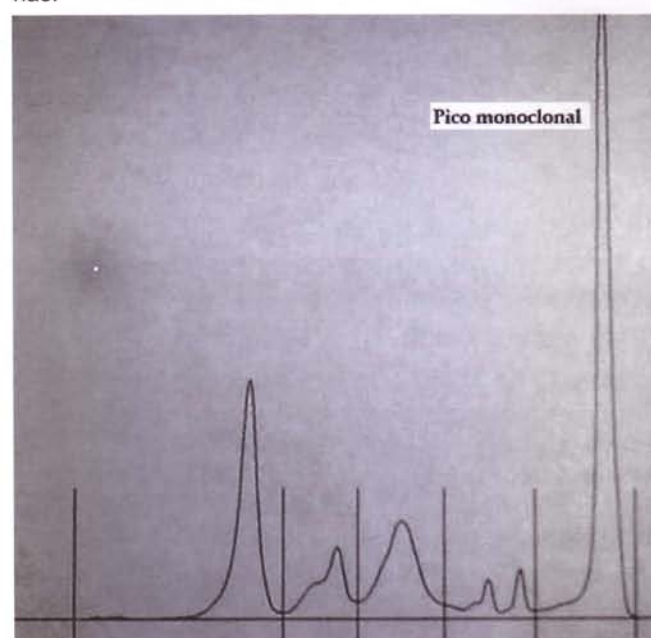


Tabla 1. Electroforesis de proteínas

Fracción	Relación %		g/dL	
	Paciente	Valor normal	Paciente	Valor normal
Albúmina	31.2	(58.8-70)	3.59	(3-4)
Alpha 1	3.2	(1.8-3.8)	0.3	(0.7-0.8)
Alpha 2	9.5	(3.7-13.1)	1.09	(0.5-0.6)
Beta	6.8	(8.9-13.6)	0.78	(0.9-1)
gamma	49.4	(8.4-18.3)	5.68	(1.3-1.4)

Fuente: Datos de la paciente obtenidos en el laboratorio clínico del Hospital Santo Tomás. 2006

TRATAMIENTO

Se inició tratamiento con eritropoyetina y quimioterapia con Talidomida y se referenció al Instituto Oncológico Nacional para su posterior seguimiento.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Generalidades

Un estudio de más de 30 años de seguimiento a pacientes que tenían picos monoclonales de IgA y de IgG, sin evidencia de tener mieloma múltiple, demostró un riesgo de aproximadamente 16 % de desarrollar esta neoplasia. De esta manera partimos a la definición de lo que representa el mieloma múltiple, el cual involucra el acúmulo de células plasmáticas malignas en la médula ósea, las cuales producen inmunoglobulinas A y G de forma anormal, y usualmente monoclonal.^{5,6}

Se sigue debatiendo la razón por la que, a partir de dicha gammapatía monoclonal, el paciente desarrolla un mieloma múltiple. En la médula ósea de dichos pacientes, se encuentran células plasmáticas con características anormales, tanto morfológicas como proliferativas; tales como aneuploidía, anomalías cromosómicas y cambios histológicos de remodelamiento óseo. Estas características pueden sugerir un diagnóstico temprano de mieloma múltiple.⁷⁻¹⁰

Epidemiológicamente, existe mayor incidencia en hombres que mujeres y se ha demostrado que es mayor en pacientes de etnia negra comparándolos con el resto de la población. También se ha encontrado que existe una asociación de un 25 % con la enfermedad de Gaucher y de un 15 % con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida;^{11,12} sin embargo, en la mayoría de los pacientes con estas patologías, no existe evidencia de mieloma múltiple. Se destacan hipótesis explicando la asociación que existe entre las gammapatías monoclonales y el mieloma múltiple, dichas hipótesis hablan de un primer evento oncogénico que termina en una gammapatía monoclonal y un segundo evento que conlleva a el mieloma múltiple.¹³

Fisiopatología

Normalmente luego de la activación del Linfocito B, éste entra a la médula ósea en donde se detiene

su proliferación, y por factores de diferenciación (Interleucina-6) y de adhesión celular, se transforma a una célula plasmática, la cual tiene un período de vida de semanas a meses, y luego por mecanismos que se desconocen se programa su muerte celular (apoptosis).¹⁴ Las células plasmáticas normalmente producen aproximadamente 1 nanogramo de inmunoglobulina. Cuando maduran las células plasmáticas no se dividen y se muestran con marcadores como CD38^{Bright}, syndecan -1^{Bright}, CD19+ y CD56^{weak/-}.¹⁰ En contraste a esto, en el mieloma múltiple las células plasmáticas tienen la apariencia de un plasmoblasto,¹⁵ las cuales generan pocos picogramos de inmunoglobulinas por día.¹⁶ Entre los marcadores destacan: el CD38^{Bright}, syndecan -1^{Bright}, CD19- y CD56^{Bright}.¹⁷

En la mayoría de los pacientes con mieloma múltiple se encuentra aneuploidía, de las cuales las más comunes son las hiperdiploidias.¹⁸ Se ha encontrado anomalías cromosómicas estructurales, principalmente en el cromosoma 13 (13q-) y 14 (14q+).¹⁹ Se piensa que estas anomalías interfieren con el mecanismo normal de apoptosis lo que conlleva a un acúmulo en la médula ósea. La hipodiploidia, anomalías cromosómicas como 13 (13q-) y 14 (14q+), en un paciente con mieloma múltiple se relaciona con una pobre respuesta al tratamiento debido a la resistencia al mismo.^{20,21}

Respecto a las alteraciones cromosómicas y los oncogenes es importante destacar la traslocación del cromosoma 14q32 y la desregulación del oncogen c-myc.²¹ Otros oncogenes involucrados son el N-ras y el K-ras,²² como también el p53.²³

Clínica

Entre las características clínicas más comunes del mieloma múltiple destacan las lesiones osteolíticas, anemia, insuficiencia renal e infecciones bacterianas recurrentes, de estas especialmente las infecciones y la insuficiencia renal son, la mayoría de las veces, las causas de muerte.²⁴

Diagnóstico

Como ayuda al diagnóstico un estudio de médula ósea que muestre un 10 % de células plasmáticas atípicas, inmunoglobulinas monoclonales en suero

o inmunoglobulinas de cadena liviana en orina; corroboran los hallazgos clínicos para el diagnóstico de mieloma múltiple.²⁵ Se ha encontrado que la presencia de lesiones óseas, hipercalcemia y anemia se correlacionan directamente con la presencia de una masa de células mielómicas, lo cual tiene un valor pronóstico.²⁶

Se ha encontrado en un 58 % de los pacientes con mieloma múltiple, gammopatías monoclonales;²⁷ igualmente, se ha demostrado en estudios recientes, que la RM, puede detectar 50 % de los casos de mieloma múltiple asintomático o subclínico, los cuales se definen por menos de cuatro lesiones osteolíticas y con función renal normal.²⁸

Tratamiento

Cabe destacar que mephalan aunado a prednisona, fue el tratamiento que históricamente se usó para estos pacientes y aún es una opción para aquellos que no son candidatos para terapias más agresivas. Además, ha demostrado mejor rendimiento que los alcaloides, nitroureas y antracíclicos;²⁹ sin embargo, ha sido superado por otras alternativas.

Igualmente, se ha demostrado que el régimen de vincristina, doxorubicina y dexametasona, es utilizado con buena respuesta en pacientes de reciente diagnóstico, pero no prolongan el periodo de sobrevida de los pacientes.²⁹

En otros estudios se habla de las terapias a altas dosis, las cuales se centran en mephalan a dosis de 140 mg/m² de superficie corporal, que sin soporte hematopoyético puede inducir una remisión hasta en un 20 a 30 %, pero también puede causar una severa y muchas veces irreversible mielosupresión.³⁰ La tasa de muerte por toxicidad de dicho tratamiento, varía entre 10 % de los recientemente diagnosticados; y 20 %, del resto.²⁹

El trasplante autólogo de células madres hematopoyéticas acelera la restauración de hematopoyesis luego de la administración de mephalan a dosis altas (200 mg/m²).³¹

En estudios no controlados se ha encontrado un 30 a 50 % de remisión completa luego de tratamiento

combinado con mephalan + prednisona y altas dosis de empalan, seguido de un trasplante autólogo con células madres hematopoyéticas.³²

También se ha encontrado que la administración de factores de crecimiento tales como G-CSF y el GM-CSF, luego del trasplante autólogo de células madres hematopoyéticas, acelera aun más la reconstrucción luego de la quimioterapia. Dicho procedimiento igualmente se sabe que tiene un rango de seguridad alto y la tasa de muerte por toxicidad es de aproximadamente 1 a 2 % en casos diagnosticados recientemente.³³

El trasplante alogénico se piensa que puede resultar en la única terapia curativa para el mieloma múltiple. Se ha reportado un caso de un paciente con mieloma múltiple refractario que llegó a una remisión completa luego de infusión de células mononucleares periféricas de su donante, lo que demuestra el efecto del injerto versus el mieloma.^{34,35}

Entre las terapias de apoyo al tratamiento destacan el uso de interferón alfa, los biofosfonatos, la eritropoyetina, la talidomida y el bortezomib.

BIBLIOGRAFÍA

1. Braunwald E, House S, Fauci A, Long D, et al. Principios de Medicina Interna de Harrison. 15a edición. Mc Graw Hill 2001.
2. Riedel DA, Pottern LM. The epidemiology of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992;6:225-47.
3. Kyle RA. "Benign" monoclonal gammopathy — after 20 to 35 years of follow-up. *Mayo Clin Proc* 1993;68:26-36.
4. Bataille R, Barlogie B, Lu ZY, et al. Biologic effects of anti-interleukin-6 murine monoclonal antibody in advanced multiple myeloma. *Blood* 1995;86:685-91.
5. Riedel DA, Pottern LM. The epidemiology of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992;6:225-47.
6. Kyle RA. "Benign" monoclonal gammopathy — after 20 to 35 years of follow-up. *Mayo Clin Proc* 1993;68:26-36.
7. Sukpanichnant S, Cousar JB, Leelasiri A, Graber SE, Greer JP, Collins RD. Diagnostic criteria and histologic grading in multiple myeloma: histologic and immunohistologic analysis of 176 cases with clinical correlation. *Hum Pathol* 1994;25:308-18.
8. Boccadoro M, Gavarotti P, Fossati G, et al. Low plasma cell 3(H) thymidine incorporation in monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), smoldering myeloma and remission phase myeloma: areliable indicator of patients not requiring therapy. *Br J Haematol* 1984; 58:689-96.

9. Drach J, Angerler J, Schuster J, et al. Interphase fluorescence in situ hybridization identifies chromosomal abnormalities in plasma cells from patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 1995;86:3915-21.
10. Bataille R, Chappard D, Basle MF. Quantifiable excess of bone resorption in monoclonal gammopathy is an early symptom of malignancy: a prospective study of 87 bone biopsies. *Blood* 1996;87:4762-9.
11. Shiran A, Brenner B, Laor A, Tatarsky I. Increased risk of cancer in patients with Gaucher disease. *Cancer* 1993;72:219-24.
12. Gold JE, Schwam L, Castella A, Pike SB, Opfell R, Zalusky R. Malignant plasma cell tumors in human immunodeficiency virus-infected patients. *Cancer* 1990;66:363-8.
13. Salmon SE, Seligmann M. B-cell neoplasia in man. *Lancet* 1974;2: 1230-3.
14. MacLennan ICM, Hardie DL, Ball J, Drew M. Antibody-secreting cells and their origins. In: Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA, eds. *Myeloma: biology and management*. Oxford, England: Oxford University Press, 1995:30-49.
15. Moulopoulos LA, Dimopoulos MA, Weber D, Fuller L, Libshitz HI, Alexanian R. Magnetic resonance imaging in the staging of solitary plasmacytoma of bone. *J Clin Oncol* 1993;11:1311-5.
16. Salmon SE. Immunoglobulin synthesis and tumor kinetics of multiple myeloma. *Semin Hematol* 1973;10:135-44.
17. Harada H, Kawano MM, Huang N, et al. Phenotypic difference of normal plasma cells from mature myeloma cells. *Blood* 1993;81:2658-63.
18. Latreille J, Barlogie B, Dosik G, Johnston DA, Drewinko B, Alexanian R. Cellular DNA content as a marker of human multiple myeloma. *Blood* 1980;55:403-8.
19. Dewald GW, Kyle RA, Hicks GA, Greipp PR. The clinical significance of cytogenetic studies in 100 patients with multiple myeloma, plasma cell leukemia, or amyloidosis. *Blood* 1985;66:380-90.
20. Barlogie B, Alexanian R, Gehan EA, Smallwood L, Smith T, Drewinko B. Marrow cytometry and prognosis in myeloma. *J Clin Invest* 1983;72: 853-61.
21. Tricot G, Barlogie B, Jagannath S, et al. Poor prognosis in multiple myeloma is associated only with partial or complete deletions of chromosome 13 or abnormalities involving 11q and not with other karyotype abnormalities. *Blood* 1995;86:4250-6.
22. Corradini P, Ladetto M, Voena C, et al. Mutational activation of N- and K-ras oncogenes in plasma cell dyscrasias. *Blood* 1993;81:2708-13.
23. Neri A, Baldini L, Trecca D, Cro L, Polli E, Maiolo A. P53 gene mutations in multiple myeloma are associated with advanced forms of malignancy. *Blood* 1993;81:128-35.
24. Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin Proc* 1975;50:29-40.
25. Durie BGM, Salmon SE. Multiple myeloma, macroglobulinaemia and monoclonal gammopathies. In: Hoffbrand AV, Brain MC, Hirsh J, eds. *Recent advances in haematology*. No. 2. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone, 1977:243-61.
26. Durie BGM, Salmon SE, Moon TE. Pretreatment tumor mass, cell kinetics, and prognosis in multiple myeloma. *Blood* 1980;55:364-72.
27. Kyle RA, Beard CM, O'Fallon WM, Kurland LT. Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota, 1978 through 1990, with a review of the trends since 1945. *J Clin Oncol* 1994;12:1577-83.
28. Moulopoulos LA, Dimopoulos MA, Smith TL, et al. Prognostic significance of magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1995;13:2516.
29. Alexanian R, Dimopoulos M. The treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 1994;330:484-9.
30. Barlogie B, Alexanian R, Smallwood L, et al. Prognostic factors with high-dose melphalan for refractory multiple myeloma. *Blood* 1988;72: 2015-9.
31. Cunningham D, Paz-Ares L, Milan S, et al. High-dose melphalan and autologous bone marrow transplantation as consolidation in previously untreated myeloma. *J Clin Oncol* 1994;12:759-63.
32. Harousseau JL, Attal M, Divine M, et al. Autologous stem cell transplantation after first remission induction treatment in multiple myeloma: a report of the French Registry on Autologous Transplantation in Multiple Myeloma. *Blood* 1995;85:3077-85.
33. 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* 1995;85:588-96.
34. Gahrton G, Tura S, Ljungman P, et al. Prognostic factors in allogeneic bone marrow transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1995;13: 1312-22.
35. Tricot G, Vesole DH, Jagannath S, Hilton J, Munshi N, Barlogie B. Graft-versus myeloma effect: proof of principle. *Blood* 1996;87:1196-8.
36. Harousseau JL. Therapeutic use of cytokines in human multiple myeloma. In: Klein B, ed. *Cytokines in human multiple myeloma*. Austin, Tex.: R.G. Landes, 1994:97-112.
37. Cunningham D, Powles R, Malpas JS, et al. A randomised trial of maintenance therapy with intronA following high dose melphalan and ABMT in myeloma. *J Clin Oncol* 1993;12:364. abstract.
38. Wisloff F, Hjorth M, Kaasa S, Westin J. Effect of interferon on the health-related quality of life of multiple myeloma patients: results of a Nordic randomized trial comparing melphalan-prednisone to melphalan-prednisone + α -interferon. *Br J Haematol* 1996;94:324-32.
39. 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* 1996;334:488-93.
40. Osterborg A, Boogaerts MA, Cimino R, et al. Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemia patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma — a randomized multicenter study. *Blood* 1996;87:2675-82.
41. Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999;341:1565-71. [Erratum, *N Engl J Med* 2000;342:364.