

## Corelații privind complicațiile și supraviețuirea în mielomul multiplu

### Correlations regarding complications and survival in multiple myeloma

Ana-Maria Boțianu<sup>1\*</sup>, Galaftion Oltean<sup>2</sup>, Ioan Macarie<sup>2</sup>, Smaranda Demian<sup>2</sup>,  
Anca Bacârea<sup>3</sup>, Vladimir Bacârea<sup>4</sup>

1. Spitalul Clinic Județean de Urgență Mureș

2. Clinica Medicală I, Compartimentul de Hematologie

3. Disciplina Laborator Biochimie Clinică, U.M.F. Târgu Mureș

4. Disciplina Metodologia Cercetării Științifice Medicale, U.M.F. Târgu Mureș

### Rezumat

Mielomul multiplu este o boală incurabilă cu un tablou clinic polimorf prin gama largă de complicații posibile. Am urmărit 116 pacienți diagnosticați cu mielom multiplu și tratați în Clinica Medicală I a Spitalului Clinic Județean Mureș. Datele au fost prelucrate statistic utilizând testele: Spearson, t nepereche, logrank și curba de supraviețuire Kaplan-Meyer. Sintetizând, rezultatele obținute au fost următoarele: 1. Supraviețuirea medie înregistrată a fost de 55 de luni. 2. Constituie factori nefavorabili în ceea ce privește supraviețuirea: a. prezența disfuncției renale la momentul diagnosticului (supraviețuire medie de 15 luni,  $p = 0.0004$ ), care s-a corelat și cu principalii indicatori clinico-biologici de gravitate a activității bolii ( $p < 0.05$ ). b. infecțiile pulmonare (supraviețuire medie: 12 luni,  $p = 0.0166$ ); c. apariția sindromului de hipervâscozitate (complicație rară dar cu risc de deces iminent); 3. Afectarea osoasă este dominată de leziunile osteolitice, fractura reprezentând actualmente o complicație evitabilă (timp mediu de apariție de 56 luni). Utilizarea bifosfonaților prelungește timpul mediu până la apariția fracturii de aproximativ 2,5 ori. 4. Anemia de diverse grade este cea mai frecventă complicație. 5. Alte infecții decât cele pulmonare nu s-au asociat cu scăderea supraviețuirii ( $p = 0.8324$ ). Pe primul loc s-au situat infecțiile tractului urinar și respirator, aproximativ la egalitate, agenții etiologici implicați fiind: *Pseudomonas aeruginosa* și *Escherichia coli*. 6. Tulburările hemostazei au fost în general ușoare, cazurile grave (hematom cerebral, hemoragie digestivă superioară, hemoptizie) fiind singulare.

**Cuvinte cheie:** mielom multiplu, supraviețuire, complicații, bifosfonați.

### Abstract

Multiple myeloma is still an incurable disease with different clinical presentations due to the large variety of complications. We studied 116 patients diagnosed and treated for multiple myeloma in Medical Clinic

\*Adresă pentru corespondență: Boțianu Ana-Maria, Tg. Mureș, Strada Prof. Dr. Gh. Marinescu nr. 66, ap. 1.  
E-mail: anamariabotianu@yahoo.com

No. 1 of the Emergency Clinical Hospital Mureș. Data was analysed using the following tests: Spearson and the unpaired t test, Kaplan-Meyer survival curve and logrank test. We obtained the following results: 1. Mean survival was 55 months. 2. Poor prognostic factors regarding the survival rate are: a.-renal impairment at the moment of diagnosis (mean survival: 15 months) which was associated with other poor prognosis factors of the disease ( $p = 0.0004$ ); b. pulmonary infections at the moment of diagnosis (medium survival: 12 months,  $p = 0.0166$ ); c. hyperviscosity syndrome (a rare complication with a high risk of early death); 3. Bone determinations are dominated by osteolytic lesions and fracture is now a preventable complication (medium time for appearing - 56 month). Biphosphonates prolong medium time of fracture appearance by 2,5 times 4. The most frequent complication was anemia. 5. Other infections than the pulmonary ones were not associated with poor survival rates ( $p = 0.8324$ ). The most frequent infections were pulmonary and renal (approximately equal) and were mostly caused by agents like *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli*. 6. In most cases, hemostasis disturbances were not severe, the only serious ones encountered being: a case of cerebellary hematoma, upper digestive haemorrhage and hemoptysis.

**Key words:** multiple myeloma, survival, complications, biphosphonates.

## Introducere

Primele cazuri de mielom multiplu au fost descrise în anii 1844-1850 utilizându-se termenii: „mollities et fragilitas ossium” (oase moi și fragile). Primul pacient a fost diagnosticat de dr. William MacIntyre. Urmează descrierea proteinelor Bence-Jones, a plasmocitelor maligne de către Ramon y Cajal și Wright precum și a imaginilor radiologice de către Weber. Puncția medulară se efectuează pe scară mai largă din 1930, iar imunelectroforeza proteinelor serice și decelarea gradientului monoclonal începând cu anii 1956-1958. Primul mijloc terapeutic devine disponibil abia în 1958 iar primul tratament reușit este raportat abia în 1962. Un diagnostic mai precoce și mijloace terapeutice mai avansate, de la asocieri complexe până la transplant medular, au îmbunătățit mult prognosticul acestor bolnavi<sup>6</sup>.

## Material și metodă

Am studiat 116 pacienți cu mielom multiplu, diagnosticați și tratați în Clinica Medicală I a Spitalului Clinic Județean de Urgență Mureș în perioada 1982-2006. Diagnosticul bolii s-a făcut pe baza criteriilor clasice (component M seric mai mare de 30 g/L, infiltrat plasmocitar medular mai mare de 10%), dar au

existat și cazuri la care nu au fost întâlnite aceste criterii, acestea fiind însă interpretate ca și cazuri de mielom multiplu pe baza complicațiilor existente și, deci, în acord cu criteriile de diagnostic mai noi<sup>15</sup> sau pe baza examenelor histopatologice. Au existat, de asemenea, 2 cazuri de gamopatie monoclonală cu semnificație nedeterminată, care au evoluat ulterior spre mielom multiplu. Evaluarea leziunilor osoase s-a făcut prin radiografie simplă, tomografia computerizată și rezonanța magnetică nucleară nefiind explorări de rutină conform ghidurilor internaționale<sup>15</sup>. Deși permit o cuantificare mai exactă a leziunii, ele sunt cel mai adesea utilizate în etapa stabilirii diagnosticului sau preoperator, în cazul unor plasmocitoame cu localizare vertebrală.

La acești pacienți am urmărit: principalele complicații apărute în timp; impactul acestor complicații asupra supraviețuirii, evaluarea unor indicatori clinico-biologici ca factori de prognostic sau de risc pentru supraviețuire și pentru apariția unor complicații. Datele au fost preluate din arhiva Clinicii Medicale I. Prelucrarea datelor s-a făcut cu ajutorul programelor Microsoft Office Excel și GraphPadPrism 4.0 pentru Windows, utilizând testele statistice: Spearson, t nepereche, logrank și curba de supraviețuire Kaplan-Meyer.

## Rezultate

### Caracteristici ale lotului

Distribuția pe sexe a fost aproximativ egală (59 femei, 57 bărbați). Structura lotului pe grupe de vârstă a arătat o predominanță a grupei de vârstă 60-69 de ani. Au existat 4 cazuri cu vârstă sub 39 de ani. Pentru aprecierea gravității bolii la momentul diagnosticului, s-a utilizat stadializarea Durie-Salmon, distribuția pacienților în funcție de aceasta fiind următoarea: cei mai mulți pacienți (70 din 116) au fost diagnosticați tardiv, în stadiul III; dintre aceștia, 32 au fost diagnosticați în substadiul B (au prezentat afectare renală la momentul diagnosticului). Un număr de 14 pacienți au fost diagnosticați în stadiul IA, care corespunde, conform noilor definiții, mielomului indolent sau asimptomatic. De remarcat este faptul că afectarea renală (substadiul B) a fost asociată în 97% din cazuri cu stadiul III și deloc cu stadiul I.

În ceea ce privește tipurile de mielom multiplu, în funcție de imunoglobulina secretată, a predominat tipul cu Ig G, prezent în 77 de cazuri din 116. Pe locul 2 s-au aflat mioamele cu IgA (31 cazuri), urmate de cele nesecretoare (6 cazuri) și micromoleculare (2 cazuri). Supraviețuirea medie înregistrată pe lotul general a fost de 55 de luni (*Figura 1*).

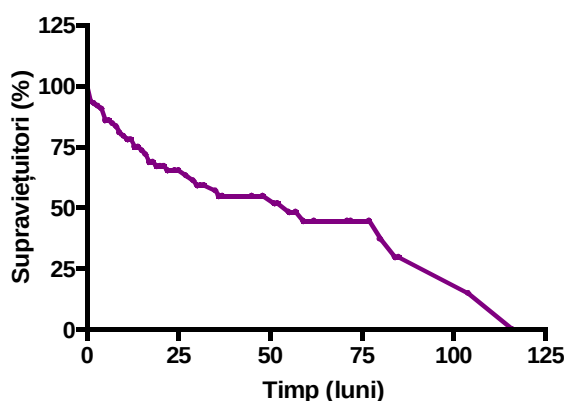


Figura 1: Supraviețuirea generală la lotul studiat

### Complicații apărute și asocierea cu durata supraviețuirii

La momentul diagnosticului, aproape o treime din pacienți prezentau disfuncție renală (30%). În următoarele 100 de luni, procentul acestora s-a dublat raportat la numărul total de pacienți. Timpul mediu înregistrat până la apariția disfuncției renale a fost de 72 de luni. Raportat la numărul total de pacienți de la momentul diagnosticului, doar 35% au prezentat disfuncție renală (*Figura 2*).

Insuficiența renală la momentul diagnosticului constituie de asemenea un factor de prognostic nefast și în ceea ce privește supraviețuirea, cu o medie de 15 luni față de 55 de luni. De asemenea, curbele de supraviețuire au prezentat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic ( $p=0,0004$ ) (*Figura 3*). Disfuncția renală a fost asociată și corelată semnificativ și cu valoarea principalilor indici biologici de gravitate a bolii. Astfel, am înregistrat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între scăderea valorii hemoglobinei și disfuncția renală la momentul diagnosticului ( $p<0.05$ ). Ne-am raportat la momentul diagnosticului pentru a exclude factori de eroare ce ar putea modifica valoarea hemoglobinei (chimioterapie, tratament substitutiv cu produse și derivați de sânge, eritropoietină).

De asemenea, insuficiența renală ca și element de gravitate a bolii, s-a asociat semnificativ statistic și cu gradul crescut de infiltrare

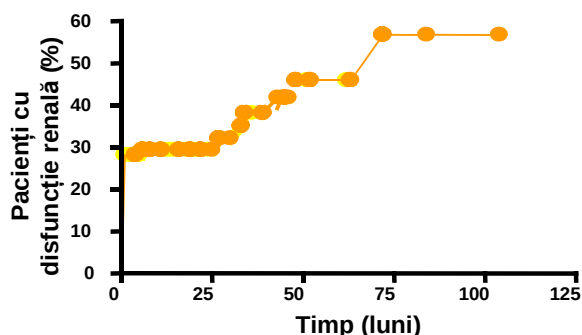
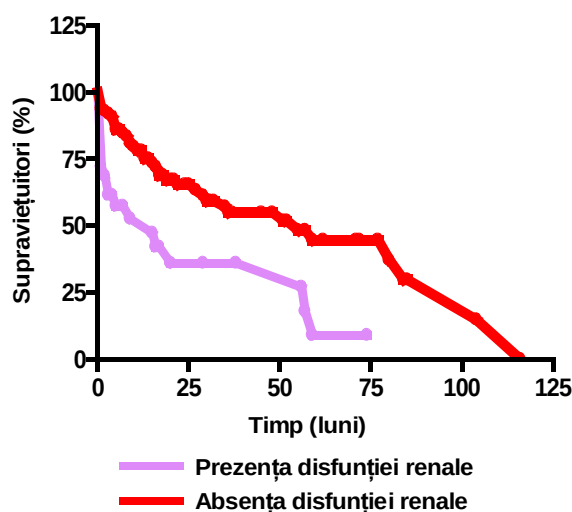


Figura 2: Apariția disfuncției renale în timp la pacienții din lotul studiat



**Figura 3: Supraviețuirea comparativ la pacienții cu și fără disfuncție renală la momentul diagnosticului.**

plasmocitară medulară (indicator direct al masei tumorale) la momentul diagnosticului - anterior administrării oricărei medicații chimioterapice ( $p < 0.05$ ).

În ceea ce privește nivelul gradientului monoclonal la momentul diagnosticului, valoarea medie a fost ușor mai mare la lotul cu insuficiență renală (32.07 g/l), decât la cel fără insuficiență renală (29.03 g/l), dar diferența nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic ( $p > 0.05$ ).

Nu am constatat nici o diferență semnificativă în ceea ce privește valoarea activității lactat dehidrogenazei serice, aceasta fiind însă mai crescută la pacienții cu insuficiență renală: 560 față de 415 U/L ( $p > 0.05$ ).

Valoarea vitezei de sedimentare a hematilor (VSH) a fost semnificativ crescută la lotul de pacienți cu insuficiență renală la momentul diagnosticului, față de cei fără insuficiență renală, cu o medie de 123 mm/h față de 90 mm/h ( $p < 0.05$ ). Valoarea medie globală a fost de 100 mm/h. Au existat însă și valori extreme. Astfel, au existat și cazuri de mielom multiplu, cu valori scăzute ale VSH la momentul diagnosticului (7 cazuri cu valori mai mici sau egale

cu 10 mm/h). Deși rară, o valoare mică a VSH nu exclude diagnosticul de mielom multiplu, acesta fiind stabilit pe baza contextului clinic global și al testelor specifice. Totodată, în lotul cu insuficiență renală am înregistrat de 20 de ori mai multe cazuri cu valori ale VSH peste 150 mm/h față de lotul fără insuficiență renală la momentul diagnosticului.

Modificarea numărului de trombocite este destul de rară la momentul diagnosticului, putând fi întâlnite atât trombocitopenie cât și trombocitoză. Trombocitopenia este mai marcată și mai frecventă la pacienții cu insuficiență renală ( $p < 0.05$ ). Valoarea medie a numărului de trombocite a fost de  $152000/\text{mm}^3$  la cei cu insuficiență renală față de  $201000/\text{mm}^3$  la cei fără. Au necesitat dializă 25% dintre pacienți. Un singur pacient a fost supus plasmaferezei și hemodializei, acesta prezentând atât un sindrom de hipervâscozitate (cefalee, tulburări de conștiință, tulburări de vedere, amețeli, crampe musculare, tulburări ischemice difuze pe electrocardiogramă, vâscozitate sangvină 39 cP), cât și insuficiență renală acută. În ciuda măsurilor intensive de tratament, pacientul a decedat prin insuficiență cardiacă și sindrom hemoragiar sever. Scăderea numărului de trombocite nu este neapărat un indice al activității bolii, ci un factor de prognostic negativ privind supraviețuirea.

În ceea ce privește leziunile osoase severe (leziunile radiologice de grad 3 sau fracturile), precum și leziunile vertebrale care s-au soldat cu complicații neurologice majore (sindroame algice cu deficit motor important, sindroame de compresie medulară sau radiculară), pacienții au necesitat tratament ortopedic sau neurochirurgical, uneori chiar de urgență. Procentul acestora, raportat la numărul total de pacienți diagnosticați de-a lungul studiului, este în creștere lentă, iar peste jumătate dintre pacienții supraviețuitori sunt afectați în timp. Intervalul mediu de timp până la apariția unei leziuni osoase severe, a fost de 56 de luni. Ceea ce este interesant este faptul că aproximativ 57% din

pacienții diagnosticați cu mielom multiplu nu dezvoltă leziuni osoase severe. Deși cifra în sine este îmbucurătoare la prima vedere, ea se datorează atât eficienței tratamentului cu bifosfonați (care opresc parțial evoluția leziunilor osoase), dar și decesului pacienților înaintea apariției fracturilor prin alte complicații ale bolii sau ale chimioterapiei (insuficiență renală, infecții cu șoc toxico-septic, hemoragii, insuficiență medulară). Urmărind apariția leziunilor osoase majore, și anume fracturi sau tasări vertebrale cu deficit funcțional neurologic, comparativ la două subloturi (pacienți care au primit și care nu au primit bisfosfonați), am observat un beneficiu net adus de utilizarea acestora. Astfel, la lotul care nu a fost tratat cu bisfosfonați, timpul mediu de apariție a complicației osoase severe a fost de 24 de luni. La celălalt sublot, acesta a fost de 60 de luni. Efectuând curba Kaplan-Meyer și testul logrank, diferența înregistrată a fost semnificativă din punct de vedere statistic între cele două loturi ( $p=0,0034$ ).

Anemia constituie o caracteristică frecventă a pacienților cu mielom multiplu, pe locul doi după afectarea osoasă. În lotul nostru, aproximativ 82% din pacienți prezentau diverse grade de anemie la momentul diagnosticului. Valoarea medie a hemoglobinei a fost mai scăzută la mieloamele nesecretoorii, urmate de cele secretoorii de imunoglobulină A și G. Diferența însă nu este semnificativă statistic, tipul de imunoglobulină secretată nefiind corelată cu gravitatea anemiei la momentul diagnosticului ( $p>0,05$ ). Am găsit o corelație semnificativă statistic între valoarea hemoglobinei la momentul diagnosticului (la pacienți care nu primiseră chimioterapie, tratament substitutiv cu produși de sânge sau Eritropoietină) și gradul de infiltrare medulară plasmocitară (indicator direct al masei tumorale), cât și cu nivelul gradientului monoclonal ( $r=-0,357$ ,  $p=0,013$ ;  $r=-0,4179$ ,  $p=0,0007$ ).

În ceea ce privește infecțiile, cei mai frecvenți agenți patogeni în cazuistica noastră, au fost *Escherichia Coli*, *Streptococcus pneu-*

*moniae* și *Pseudomonas Aeruginosa*, infecțiile fiind localizate în principal la nivelul aparatului renal și respirator. Frecvența episoadelor infecțioase a fost în medie de 1,872/an, cu valori mai mari la debutul bolii și în cursul tratamentului de inducție și valori mult mai mici în cursul remisiunilor și fazelor de platou. În cazuistica noastră, infecțiile au apărut mai frecvent la mieloamele secretoorii de imunoglobulină G (0,1935 episoade infecțioase pe lună), urmate de cele nesecretoorii (0,159 episoade infecțioase pe lună), pe ultimul loc situându-se cele secretoorii de imunoglobulină A (0,147 episoade infecțioase pe lună). Infecțiile au fost de gravitate variabilă, necesitând însă un tratament precoce datorită predispoziției la deces prin șoc toxico-septic. Diferența între subloturi nu este însă semnificativă din punct de vedere statistic ( $t=0,5226$ ,  $p>0,05$ , Ig G versus Ig A). Prezența infecției (în general) la momentul diagnosticului nu s-a dovedit un factor de prognostic negativ. Efectuând o comparație a curbelor de supraviețuire pe două subloturi de bolnavi cu mielom multiplu (unul cu infecție la momentul diagnosticului și altul fără infecție la momentul diagnosticului), nu am obținut o diferență semnificativă statistic între cele două loturi ( $p=0,8324$ ). Așadar, în ciuda prezenței infecțiilor la momentul diagnosticului, șansa la o supraviețuire destul de bună este posibilă cu condiția aplicării unui tratament antibiotic precoce. Supraviețuirea medie la lotul fără infecție a fost cu foarte puțin mai lungă decât cea a lotului cu infecție la momentul diagnosticului, și anume 52 de luni față de 48 de luni, în condițiile unei supraviețuiri medii generale de 55 de luni, de la momentul diagnosticului (*Figura 4*). Tipurile de infecție întâlnite au fost din cele mai variate, pe primele locuri s-au situat însă cele ale aparatului respirator și cele ale aparatului renal. Cele respiratorii se detașează însă ca o problemă majoră, ele reprezentând un factor de prognostic extrem de nefavorabil privind supraviețuirea. Totodată, destul de frecvent, pneumoniile se complică cu revărsate pleurale parapneumonice-paraneoplazice. Cur-

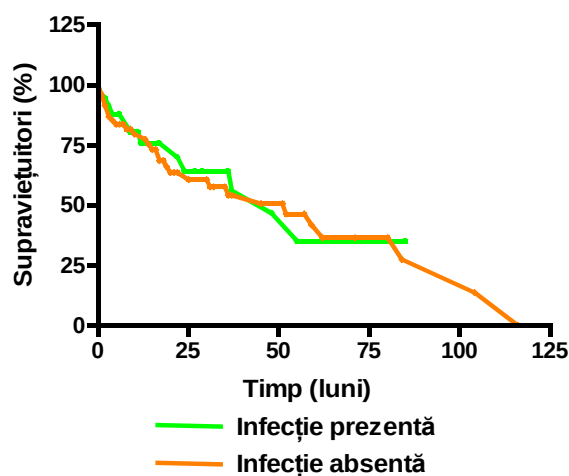


Figura 4: Supraviețuirea comparativ la pacienții cu și fără infecție la momentul diagnosticului

bele de supraviețuire comparative între cei cu orice tip de infecție și cei cu infecție respiratorie la momentul diagnosticului, diferă semnificativ din punct de vedere statistic ( $p=0,0166$ ). Astfel, supraviețuirea medie la cei cu infecție pulmonară a fost mult redusă (supraviețuire medie de 12 luni)(Figura 5).

Deși este o complicație gravă, sindromul de hipervâscozitate, este din fericire destul de rar întâlnit: 5.4% din totalul cazurilor diagnosticate. Supraviețuirile îndelungate sunt însă posibile doar în absența acestuia, ceea ce explică și un interval mediu lung, de 105 luni fără apariția acestei complicații redutabile a mielomului multiplu. Cel mai adesea sindromul de hipervâscozitate a apărut înainte sau la momentul diagnosticului, uneori îngreunând punerea acestuia, iar o evoluție îndelungată a bolii fără apariția sindromului de hipervâscozitate a fost asociată cu scăderea riscului de apariție a acestuia.

## Discuții

Rezultatele obținute pe lotul nostru de pacienți sunt, în mare parte, în conformitate cu datele din literatura de specialitate<sup>2</sup>. Face excepție distribuția aproximativ egală pe sexe, cu doar două cazuri mai mult pentru femei. Pe lo-

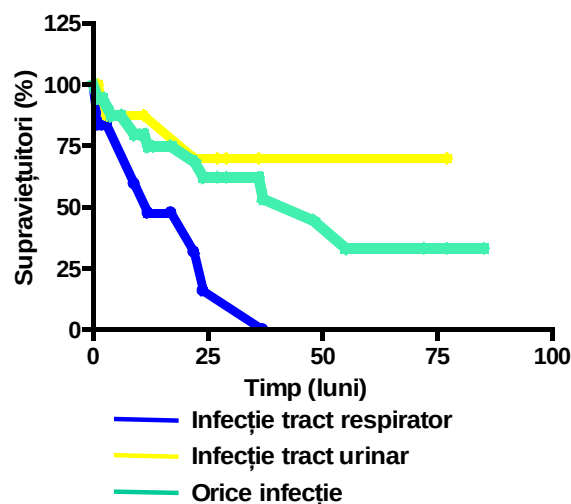


Figura 5: Supraviețuirea comparativ în funcție de tipul de infecție la momentul diagnosticului

tul nostru nu s-a putut face o statistică privind cauza decesului, de multe ori rămânând greu de precizat. Infecțiile joacă un rol major în morbiditatea și mortalitatea cauzată de mielomul multiplu. Conform mai multor studii<sup>8</sup>, ele reprezintă prima cauză de mortalitate, fiind răspunzătoare de 42% din totalitatea deceselor. Două treimi au o etiologie bacteriană. Pe primele locuri sunt incriminate bacterii precum *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* și *Haemophilus influenzae*. Unele studii<sup>3,13,14</sup> raportează o incidență de două ori mai mică a infecțiilor decât studiul nostru, diferență posibil explicabilă prin aplicarea unor măsuri profilactice: vaccinarea pneumococică, terapia de substituție cu imunoglobuline intravenos, antibioterapie profilactică sau factori de creștere. Combinația trimetoprim-sulfametoxazol scade riscul de infecție în mod considerabil<sup>8</sup>.

Bisfosfonații și-au dovedit eficacitatea și în alte studii<sup>1,6,11,17</sup>, atât în mielom cât și în alte neoplazii. Bisfosfonații inhibă resorbția osoasă indusă tumoral, corectează hipercalcemia, reduc durerea, previn apariția de noi leziuni osteolitice, previn apariția fracturilor și implicit aduc o îmbunătățire majoră în calitatea vieții. A fost dovedit și un oarecare efect antitu-

moral<sup>7,9</sup>. Mecanismul scăderii masei tumorale este încă un subiect în dezbateri. Ipotezele includ: scăderea eliberării de factori de creștere prezenți în matricea osoasă, precum și diminuarea spațiului fizic intraosos, ce ar putea împiedica dezvoltarea celulară<sup>11</sup>. Odată cu apariția de noi scheme antitumorale, s-a înregistrat o scădere a incidenței sindromului de hipervâscozitate, dar și a complicațiilor renale acestea fiind de obicei apanajul stadiilor terminale ale bolii<sup>4,10</sup>. Deși frecventă, anemia de diverse grade și etiologii rămâne o manifestare nespecifică al cărui management cu derivați de Eritropoietină constituie un pas înainte în tratamentul acestor bolnavi<sup>5</sup>. Absența sindromului anemic nu exclude diagnosticul de mielom multiplu. Tipul de imunoglobulină secretată pare a fi semnificativ statistic doar în ceea ce privește apariția disfuncției renale și a sindromului de hipervâscozitate, proteinuria Bence-Jones constituind de asemenea un factor de prognostic negativ în această privință. Unii autori<sup>12,16</sup> sunt de părere că deși alterările de diverse grade ale funcției renale sunt destul de frecvente, apărând la 48-77% din cazuri, apariția disfuncției renale severe este relativ rar întâlnită apărând la 18-25% din cazuri. Aceasta se datorează faptului că doar mielomele asociate cu excreția urinară de lanțuri ușoare (proteine Bence-Jones) prezintă un risc cert de a face disfuncție renală semnificativ de severă pentru a produce insuficiență renală care să necesite dializă. De asemenea, este mai important nivelul urinar (decât cel seric) al proteinelor Bence-Jones<sup>16</sup>.

## Concluzii

Mielomul multiplu rămâne o provocare diagnostică și terapeutică prin gama largă de complicații posibile al cărui management interdisciplinar constituie o condiție esențială pentru un prognostic cât mai bun al acestor bolnavi.

## Bibliografie

1. Barlogie B., Shaughnessy J., Tricot G. et al: Treatment of multiple myeloma, *Blood*, 2004, 103(1):20-32;
2. Bladé J.: Renal Failure in Multiple Myeloma-Presenting Features and Predictors of Outcome in 94 Patients From a Single Institution, *Arch Intern Med.*, 1998, 158:1889-1893;
3. Chapel H.M., Lee M., Hargreaves R. et al: Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma, *Lancet*, 1994, 343:1059-1063;
4. Clark W., Keith S., Gail A.R. et al: Plasma Exchange When Myeloma Presents as Acute Renal Failure, a Randomized, Controlled Trial, The Canadian Apheresis Group, *Annals of Internal Medicine*, 2005, 143(11): 777-784;
5. Dalton W. S.: Anemia in Multiple Myeloma and Its Management, *Cancer Control Journal Supplement*, 1999, 5(2): 120-123;
6. Durie B. : Multiple Myeloma: Concise Review of the Disease and Treatment Options, *International Myeloma Foundation*, 2007, p.4-8;
7. Fleisch H.: Bisphosphonates: Mechanisms of Action, *Endocrine Reviews*, 1998, 19(1): 80-100;
8. Gilleece M.H., Anderson K.C.: Guarding Against Infection-Infect Med, 2000, 17 (7):500-504;
9. Glass D.A., Millan S.P., Gerard K.: A New Insight into the Formation of Osteolytic Lesions in Multiple Myeloma, *NEJM*, 2003, 349(26): 2479-2480;
10. Goldschmidt H., Lannert H., Bommer J. et al: Multiple myeloma and renal failure, *Nephrol Dial Transplant*, 2000, 15:301-304;
11. Greipp P.: Bisphosphonates For Myeloma-Current Approach To Treatment, *Myeloma Today*, 1998, 2(10): 56-71;
12. Hector J.R.: Renal Involvement in Multiple Myeloma, *Myeloma Today*, IMF, 2000, 3(9): 5-6;
13. Rapezzi D., Sticchi L., Racchi O. et al: Influenza vaccine in chronic lymphoproliferative disorders and multiple myeloma, *European Journal of Hematology*, 2003, 70: 225-230;
14. Robertson J.D., Nagesh K., Jowitt S.N. et al: Immunogenicity of vaccination against influenza, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type B in patients with multiple myeloma, *British Journal of Cancer*, 2000, 82: 1261-1265;
15. Smith Alastair, Wisloff Finn (sub conducerea) - UK Myeloma Forum and The Nordic Myeloma

Study: Guidelines on the Diagnosis and Management of Multiple Myeloma-UK Myeloma Forum, Nordic Myeloma Study Group, International Myeloma Foundation, 2005, p.17-20, 35-36;

16. Solomon A., Weiss D.T., Kattine A. A.: Nephrotoxic potential of Bence Jones proteins, NEJM,

1991, 324(26): 1845-1851;

17. Suresh R.N., Pearson S.B.: Pathologic Fracture and Lytic Lesions in Multiple Myeloma, NEJM, 2004, 351(18): 1874.