

The Indonesian  
Society of  
Hematology  
Medical  
Oncology



ISHMO



CABANG SURABAYA

**Naskah Lengkap**

**Surabaya**

**Hematologi Onkologi Medik  
Update-XV**

**(Surabaya HOM-UPDATE XV)**

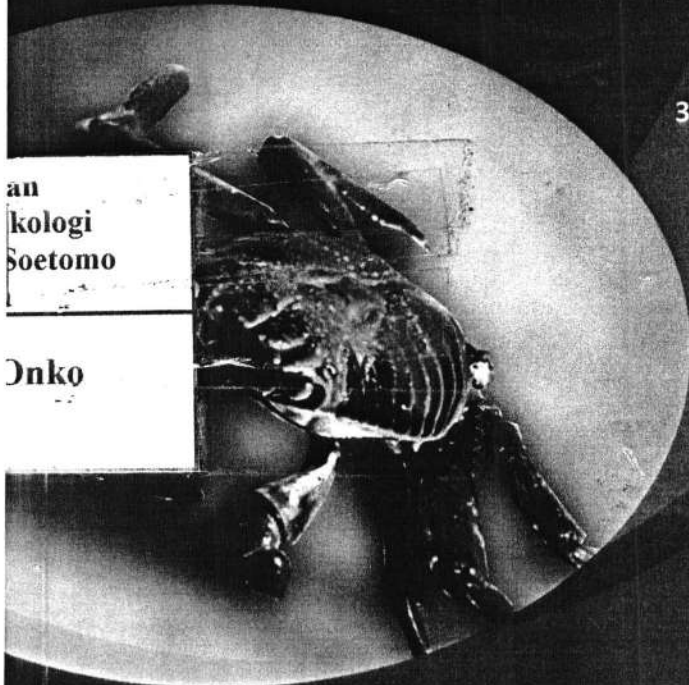
**Application of Cancer Management in  
the Era of JKN**

Ballroom Hotel ShangriLa

30 September – 1 Oktober 2017

an  
kologi  
Soetomo

Onko



ISBN 978 - 602 - 18710 - 5 - 8

The Indonesian  
Society of  
Hematology  
Medical  
Oncology



ISHMO



CABANG SURABAYA

**Naskah Lengkap**

**Surabaya**

**Hematologi Onkologi Medik Update-XV**

**( SURABAYA HOM UPDATE - XV )**

**Application of Cancer Management in  
the Era of JKN**

**Ballroom Hotel ShangriLa  
30 September – 1 Oktober 2017**

**EDITOR :**

Ami Ashariati

Soebandiri

Made Putra Sedana

Ugroseno Yudho Bintoro

# Daftar Isi

1. Daftar Kontributor .....	ii
2. Daftar Moderator .....	iii
3. Sambutan Ketua Panitia Pelaksana HOM - Update XIII .....	iv
4. Sambutan Ketua PERHOMPEDIN Surabaya .....	v
5. The Interpretation of Laboratory Examination in Cancer <i>Prof.Dr. Boediwarsono, SpPD-KHOM.PGD.Pall.Med (ECU)</i> .....	1
6. The New Paradigm for Treatment of Invasive Fungal Infections <i>Prof.DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i> .....	6
7. Preventive Dosage for Hemophilia Patient <i>Dr. Made Putra Sedana, SpPD-KHOM</i> .....	17
8. The Distinct Profile of VTE in Cancer Patients : From Prophylactic to Treatment <i>Prof.DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i> .....	24
9. Clinical Benefit of EGFR-TKI in Management of NSCLC <i>DR.Dr. Ugroseno Yudho B., SpPD-KHOM</i> .....	37
10. The Role of Radiotherapy in Lung Cancer <i>Dr. Lulus Handayani, SpRad.Onk.Rad</i> .....	44
11. The Role and Benefit of Pemetrexed in the First Line treatment of NSCLC <i>DR.Dr. Ugroseno Yudho B., SpPD-KHOM</i> .....	50
12. Pembolizumab, an Immunotherapy Cancer Treatment <i>DR.Dr. Ugroseno Yudho B., SpPD-KHOM</i> .....	59
13. Update on Hodgkin Lymphoma Management: Where Do We Go From Here? <i>Prof.DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i> .....	64
14. Immunotherapy of Multiple Myeloma <i>Prof.Dr. Soebandiri, SpPD-KHOM</i> .....	71
15. Medical Management of Breast Cancer <i>Dr. Een Hendarsih, SpPD-KHOM</i> .....	76

16. Eribulin for Breast Cancer <i>Prof.DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i> .....	83
17. The Use of Bortezomib for Multiple Myeloma <i>DR.Dr. Ugroseno Yudho Bintoro, SpPD-KHOM</i> .....	93 ✓
18. Update on New Treatment Regimens for NHL : A focus on the role of Bendamustine <i>Prof.DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i> .....	100
19. The Continuum of Care: A Paradigm for the Management of mCRC <i>Prof.DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i> .....	102
20. Sorafenib Treatment for Advanced RCC Patient <i>Dr. Made Putra Sedana, SpPD-KHOM</i> .....	111
21. Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolus <i>Prof.Dr. Boediwarsono, SpPD-KHOM.PGD.Pall.Med (ECU)</i> .....	121
22. Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting (CINV); Focusing on Ramosetron and its Efficacy <i>Dr. Made Putra Sedana, SpPD-KHOM</i> .....	123
23. Neutropenic Fever <i>Prof. Dr. Boediwarsono, SpPD-KHOM.PGD.Pall.Med (ECU)</i> .....	131
<b>WORKSHOP:</b>	
24. Disease, Diagnosis & Treatment of Multiple Myeloma <i>DR.Dr. Ugroseno Yudho B., SpPD-KHOM</i> .....	133 ✓
25. Overview of Anemia <i>Prof. Dr. Soebandiri, SpPD-KHOM</i> .....	141
26. Renal Complication of Multiple Myeloma <i>Dr. Artaria Tjempakasari, SpPD-KGH</i> .....	147
27. The Use of EPO for Anemia of Chronic Disease <i>Dr. Made Putra Sedana, SpPD-KHOM</i> .....	154
28. Optimizing Management of NHL CD 20+ Focus: Role optimisation Diagnostic and Treatment <i>Prof.DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i> .....	162

# Disease, Diagnosis & Treatment of Multiple Myeloma

*Ugrosono Yudho Bintoro*

Division of Hematology and Medical Oncology Department of Internal Medicine  
Faculty of Medicine, Airlangga University. Dr Soetomo Hospital,  
SURABAYA

## Pendahuluan

Multiple myeloma (MM) adalah neoplasma sel induk klonal ganas yang terjadi sekitar 10% dari keganasan hematologis. (Rajkumar, 2014) Insiden di AS tahun 2000, adalah 3 per 100.000 populasi, lebih dari 20.000 pasien baru di Amerika Serikat setiap tahunnya. (Landgren, 2006) Mieloma multipel dua kali lebih sering terjadi pada orang kulit hitam dibandingkan dengan orang kulit putih. (Landgren, 2014). Pada pria usia rata-rata adalah 68 tahun dan 70 tahun untuk wanita. Hanya 18% pasien berusia di bawah 50 tahun, dan 3% pasien berusia di bawah 40 tahun. laki-laki sedikit lebih sering dari wanita (3 : 2). (Landgren, 2014).

MM berevolusi dari kondisi premaligna yang dikenal sebagai MGUS. (Kyle, 2006; Landgren, 2009) MGUS sebagian besar asimtomatik dan sering terdeteksi secara kebetulan pada saat pemeriksaan laboratorium, hanya 10% pasien dengan MM yang baru terdiagnosis memiliki riwayat MGUS sebelumnya. MGUS hampir selalu mendahului MM dan dikaitkan dengan risiko berkembang menjadi MM sekitar 1% per tahun. (Kyle, 2006; Kyle, 2007) Smoldering MM (SMM) adalah suatu tahapan perjalanan antara MGUS dan MM dan mempunyai resiko lebih tinggi terjadi MM (10% per tahun). (Myeloma Trialists' Collaborative Group, 1998)

Multiple Myeloma merupakan penyakit dengan ciri khas periode remisi dan kambuh yang memerlukan strategi pengobatan jangka panjang. Terapi utama pada awalnya menggunakan alkilating agent dan kortikosteroid (Attal, 1996), dan pada beberapa kasus dengan transplantasi sel induk autologous (ASCT). (Singhal, 1999; Child, 2003). Beberapa tahun terakhir thalidomide, bortezomib, dan lenalidomide memberikan hasil yang lebih efektif (Short, 2011; Kumar, 2014). Baru-baru ini, carfilzomib, pomalidomide, panobinostat, daratumumab, ixazomib, dan elotuzumab telah disetujui di Amerika Serikat untuk pengobatan MM.

## Manifestasi Klinik

Manifestasi klinis MM dapat asimtomatik sampai sangat simtomatik yang memerlukan penanganan segera. Gejala klinis akibat infiltrasi langsung dari neoplasma ke sumsum tulang atau tulang (anemia, nyeri tulang osteolitik, patah patologis) atau secara tidak langsung dari fungsi imunitas humoral yang menyimpang dan dari sekresi protein klonal. Umumnya MM memberikan keluhan berupa mudah lelah akibat

anemia (75%) dan nyeri tulang akibat Lesi osteolitik(80%). Hiperkalsemia (15%) dan peningkatan serum kreatinin ( $> 2 \text{ mg / dL}$ ) (20%). Protein monoklonal (M) dalam serum atau urine merupakan ciri khas pada MM. Protein serum elektroforesis hanya 82% pasien (Kyle,2002) Sensitivitas meningkat menjadi 93% bila ditambahkan imunofiksasi, dan meningkat sampai 97% bila ditambah pemeriksaan free light chain (FLC) serum. Sekitar 2-3% MM tidak terdeteksi adanya M protein , yang disebut sebagai MM non sekretori.( Regelink,2013)

### Kriteria Diagnosis Multiple Myeloma

Diagnosis harus didasarkan pada tes berikut:

- Penilaian biologis untuk membedakan MM dengan gejala dan MM tanpa gejala, yaitu Hemoglobin (dan jumlah sel darah lengkap), kreatinin serum dan kadar kalsium (CRAB).
- Evaluasi sel plasma dalam sumsum tulang dengan aspirasi sumsum tulang dan atau biopsi sumsum tulang merupakan diagnosis standar untuk mendeteksi kelainan kuantitatif dan/atau kualitatif sel plasma sumsum tulang.
- Deteksi komponen monoklonal (M) dengan Elektroforesis protein serum dan Elektroforesis urin n (urin 24 jam); kuantifikasi Immunoglobulin IgG, IgA dan IgM; pemeriksaan *heavy light chains* dengan imunofiksasi; pengukuran serum-free *light-chain*.
- Evaluasi lesi litik tulang dengan Bone Survey. MRI dianjurkan jika dicurigai terdapat kompresi sumsum tulang belakang.

Diagnosis Multiple Myeloma dibuat berdasarkan kesepakatan Kelompok Kerja Myeloma Internasional ( *The International Myeloma Working Group* 2014) (Tabel 1). Revisi utama adalah menambahkan 3 biomarker yang sangat spesifik (sel plasma sumsum tulang  $> 60\%$ , serum FLC ratio  $> 100$ , dan  $> 1$  lesi fokal pada MRI terhadap marker kerusakan organ yang ada (hiperkalsemia, insufisiensi ginjal, anemia, atau lesi tulang) yang digunakan untuk mendiagnosis penyakit ini. Kriteria yang diperbarui merubah paradigma sehingga diagnosis lebih dini dan segera mengawali terapi sebelum terjadi kerusakan organ. Diagnosis MM memerlukan sel plasma 10% atau lebih pada pemeriksaan sumsum tulang atau plasmositoma yang terbukti dengan peningkatan biopsi ditambah satu atau lebih kejadian yang menentukan mieloma. Diagnosis banding utama MM meliputi MGUS, SMM, *immunoglobulin light chain amyloidosis* , dan *plasmacytoma soliter*.



**Table 1.** Kriteria Diagnosis Myeloma Multiple dan Plasma Cell Disorder berdasarkan International Myeloma Working Group

Disorder	Disease definition
Non-IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)	<p>All 3 criteria must be met:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Serum monoclonal protein (non-IgM type) &lt;3 g/dL</li> <li>Clonal bone marrow plasma cells &lt;10%</li> <li>Absence of end-organ damage such as hypercalcemia, renal insufficiency, anemia, and bone lesions (CRAB) that can be attributed to the plasma cell proliferative disorder</li> </ul>
Smoldering multiple myeloma	<p>Both criteria must be met:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Serum monoclonal protein (IgG or IgA) <math>\geq 3</math> g/dL or urinary monoclonal protein <math>\geq 500</math> mg/24 h and/or clonal bone marrow plasma cells 10%-60%</li> <li>Absence of myeloma defining events or amyloidosis</li> </ul>
Multiple myeloma	<p>Both criteria must be met:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Clonal bone marrow plasma cells <math>\geq 10\%</math> or biopsy-proven bony or extramedullary plasmacytoma</li> <li>Any one or more of the following myeloma defining events:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Evidence of end-organ damage that can be attributed to the underlying plasma cell proliferative disorder, specifically:                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>Hypercalcemic serum calcium <math>&gt;0.25</math> mmol/L (<math>&gt;1</math> mg/dL) higher than the upper limit of normal or <math>&gt;2.75</math> mmol/L (<math>&gt;11</math> mg/dL)</li> <li>Renal insufficiency: creatinine clearance <math>&lt;40</math> mL/min or serum creatinine <math>&gt;177</math> <math>\mu</math>mol/L (<math>&gt;2</math> mg/dL)</li> <li>Anemic hemoglobin value of <math>&gt;2</math> g/dL below the lower limit of normal, or a hemoglobin value <math>&lt;10</math> g/dL</li> <li>Bone lesions: one or more osteolytic lesions on skeletal radiography, computed tomography (CT), or positron emission tomography-CT (PET-CT)</li> </ul> </li> <li>Clonal bone marrow plasma cell percentage <math>\geq 60\%</math></li> <li>Involved:uninvolved serum free light chain (FLC) ratio <math>\geq 100</math> (involved FLC level must be <math>\geq 100</math> mg/L)</li> <li><math>&gt;1</math> Focal lesion on magnetic resonance imaging (MRI) studies (at least 5 mm in size)</li> </ul> </li> </ul>
IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance (IgM MGUS)	<p>All 3 criteria must be met:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Serum IgM monoclonal protein &lt;3 g/dL</li> <li>Bone marrow lymphoplasmacytic infiltration &lt;10%</li> <li>No evidence of anemia, constitutional symptoms, hyperviscosity, lymphadenopathy, or hepatosplenomegaly that can be attributed to the underlying lymphoproliferative disorder</li> </ul>
Light chain MGUS	<p>All criteria must be met:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Abnormal FLC ratio (<math>&lt;0.26</math> or <math>&gt;1.65</math>)</li> <li>Increased level of the appropriate involved light chain (increased <math>\kappa</math> FLC in patients with ratio <math>&gt;1.65</math> and increased <math>\lambda</math> FLC in patients with ratio <math>&lt;0.26</math>)</li> <li>No immunoglobulin heavy chain expression on immunofixation</li> <li>Absence of end-organ damage that can be attributed to the plasma cell proliferative disorder</li> <li>Clonal bone marrow plasma cells &lt;10%</li> <li>Urinary monoclonal protein &lt;500 mg/24 h</li> </ul>
Solitary plasmacytoma	<p>All 4 criteria must be met:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Biopsy-proven solitary lesion of bone or soft tissue with evidence of clonal plasma cells</li> <li>Normal bone marrow with no evidence of clonal plasma cells</li> <li>Normal skeletal survey and MRI (or CT) of spine and pelvis (except for the primary solitary lesion)</li> <li>Absence of end-organ damage such as hypercalcemia, renal insufficiency, anemia, or bone lesions (CRAB) that can be attributed to a lympho-plasma cell proliferative disorder</li> </ul>
Solitary plasmacytoma with minimal marrow involvement*	<p>All 4 criteria must be met:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Biopsy-proven solitary lesion of bone or soft tissue with evidence of clonal plasma cells</li> <li>Clonal bone marrow plasma cells &lt;10%</li> <li>Normal skeletal survey and MRI (or CT) of spine and pelvis (except for the primary solitary lesion)</li> <li>Absence of end-organ damage such as hypercalcemia, renal insufficiency, anemia, or bone lesions (CRAB) that can be attributed to a lympho-plasma cell proliferative disorder</li> </ul>

\*A bone marrow biopsy can be deferred in patients with low-risk MGUS (IgG type, M protein  $<15$  g/L, normal FLC ratio) in whom there are no clinical features concerning for myeloma. Solitary plasmacytoma with 10% or more clonal plasma cells is considered as multiple myeloma. From Lancet Oncol.

## Stadium Penyakit

Stadium MM berdasarkan pada kriteria terbaru The Revised International Staging System (rISS)

Tabel 2. Revised International Staging System for Myeloma

Stage	Frequency (% of patients)	5-Year survival rate (%)
Stage I • ISS stage I (serum albumin >3.5 g/dL, serum $\beta_2$ -microglobulin <3.5 mg/L) and • No high-risk cytogenetics • Normal lactate dehydrogenase	28	82
Stage II • Neither stage I or III	62	62
Stage III • ISS stage II (serum $\beta_2$ -microglobulin >5.5 mg/L) and • High-risk cytogenetics t(4;14), t(14;16), or del(17p) or elevated lactate dehydrogenase	10	40

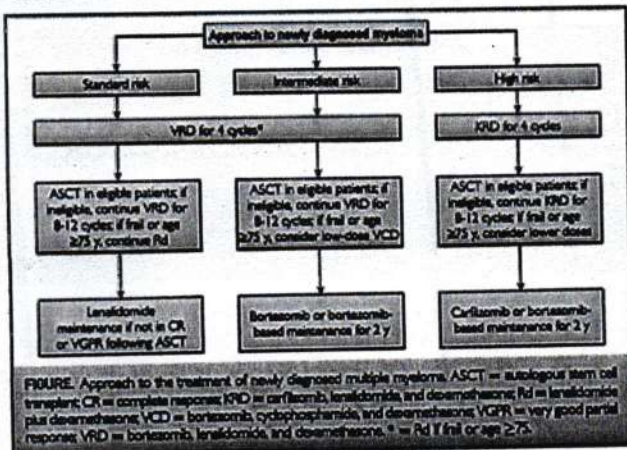
from J Clin Oncol<sup>17</sup>

### Faktor Prognosis dan Stratifikasi

Faktor –faktor prognosis utama yang mempengaruhi survival adalah host, stadium, biologi (kelainan sitogenetika), dan respons terhadap terapi. Stadium tumor secara tradisional telah dinilai menggunakan sistem stadium Durie-Salmon (Durie, 1975) dan the International Staging System (ISS) (Greipp, 2005). Kelainan sitogenetik menunjukkan subtype molekuler dari MM dan ada tidaknya suatu abnormalitas sitogenetik sekunder. Pada waktu awal diagnostik, NCCN pada tahun 2016 merekomendasikan *free light chain assay* serum, *fluorescence in situ hybridization* (FISH) untuk mendeteksi del 13, del 17p13, t (4; 14), t (11; 14), dan Amplifikasi 1q21

### PENGOBATAN

Pendekatan terapi MM menurut guideline yang baru terhadap kasus MM baru terdiagnosis seperti dalam Gambar 1.



Gambar 1. Tatalaksana Terapi MM



## Initial Therapy

Terapi Initial dari MM bervariasi, tergantung pada kesediaan obat dimasing-masing negara. Pada umumnya regimen yang dipakai pada kasus baru adalah lenalidomide plus dexamethasone (Rd), bortezomib, lenalidomide, dan dexamethasone (VRD), bortezomib, thalidomide, dan dexamethasone (VTD), dan bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone (VCD).

Panduan dari NCCN 2016 mencantumkan kombinasi berikut ini sebagai rejimen pilihan (kategori 1) untuk terapi induksi primer pada kandidat transplantasi:

- Bortezomib/dexamethasone
- Bortezomib/doxorubicin/dexamethasone
- Bortezomib/thalidomide/dexamethasone
- Lenalidomide/dexamethasone

Panduan NCCN 2016 untuk regimen kombinasi untuk induksi primer MM pada pasien yang bukan kandidat transplantasi stem sel

- Bortezomib/dexamethasone
- Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone
- Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1)
- Lenalidomide/low-dose dexamethasone (category 1)
- Melphalan/prednisone/bortezomib (MPB) (category 1)
- Melphalan/prednisone/lenalidomide (MPL) (category 1)
- Melphalan/prednisone/thalidomide (MPT) (category 1)

## Transplantasi Sel Induk Autologous ( ASCT)

ASCT akan meningkatkan respons lengkap dan memperpanjang median OS MM sekitar 12 bulan. Tingkat mortalitas terkait pengobatan (TRM) ASCT adalah 1% - 2%, dan bila dilakukan secara rawat jalan TRM bisa lebih dari 50%.<sup>76</sup> Kelayakan untuk ASCT didasarkan pada usia, status *performance*, dan komorbiditas. Di Amerika Serikat, batas usia atas fleksibel, dan pasien dapat menjalani transplantasi hingga usia 75 tahun jika mereka memiliki penyakit fungsional dan komorbiditas minimal. Sebaliknya, di banyak negara lain, batas atas untuk ASCT adalah 65 tahun.

## Terapi suportif

### Hiperkalsemia.

Terapi utama untuk hiperkalsemia adalah hidrasi, kortikosteroid, dan bifosfonat (pamidronat atau asam zonedronat). Pamidronat pada 60 -90 mg / iv selama 2 sampai 4 jam atau asam zoledronat pada 4 mg/iv selama 15 menit umumnya akan menormalkan kadar kalsium dalam waktu 24 sampai 72 jam. Pada pasien dengan penyakit refrakter, dapat digunakan kalsitonin.

### **Lesi Osteolitik**

Yang paling penting dalam perawatan suportif adalah penggunaan bifosfonat untuk mencegah atau mengurangi jumlah lesi skeletal. Asam Zoledronat atau pamidronat sekali sebulan minimal 1 - 2 tahun pertama direkomendasikan untuk semua pasien dengan MM yang mengalami lesi osteolitik

### **Pencegahan Infeksi.**

Pasien dengan MM seharusnya menerima vaksin pneumokokus dan influenza. Gamma globulin yang diberikan secara intravena setiap 3 sampai 4 minggu diindikasikan jika pasien memiliki infeksi serius berulang yang terkait dengan hipogammaglobulinemia berat.

### **Hyperviscosity Syndrome.**

Sebagian kecil pasien MM, terutama jenis IgA, mempunyai kecenderungan mengalami sindroma hiperviskositas. Plasmapheresis segera mengurangi gejala dan harus dilakukan tanpa memperhatikan kadar viskositasnya jika pasien memiliki tanda atau gejala hiperviskositas.

### **Kesimpulan**

Multiple myeloma (MM) adalah neoplasma sel induk klonal ganas. MM berevolusi dari kondisi premaligna yang dikenal sebagai MGUS. Manifestasi klinis MM dapat asimtomatik sampai sangat simtomatik. Gejala klinis akibat infiltrasi langsung dari neoplasma ke sumsum tulang atau tulang atau secara tidak langsung dari fungsi imunitas humoral yang menyimpang dan dari sekresi protein klonal. Diagnosis didasarkan adanya sel plasma 10% pada pemeriksaan sumsum tulang atau didapatkan plasmositoma pada biopsi jaringan ekstrapeduler ditambah satu atau lebih kelainan organ (CRAB). Terapi bertujuan untuk memperpanjang periode kekambuhan dan terhadap penyulit yang timbul. Saat telah terjadi kemajuan pengobatan MM, yaitu dengan menggunakan proteosom inhibitor (bortezomib) maupun jenis imunomodulator. Transplantasi stemcell (ASCT) meningkatkan respons lengkap dan memperpanjang median OS pada kasus yang memenuhi syarat transplantasi.

## Kepustakaan

1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. (2014). International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 15(12):e538-e548.
2. Landgren O, Gridley G, Turesson I, et al. (2006). Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. *Blood.* 107(3):904-906.
3. Landgren O, Graubard BI, Katzmann JA, et al. (2014). Racial disparities in the prevalence of monoclonal gammopathies: a population-based study of 12,482 persons from the National Health and Nutritional Examination Survey. *Leukemia.* 28(7):1537-1542.
4. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. (2002). A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 346(8):564-569.
5. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. (2006). Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 354(13):1362-1369.
6. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. (2009). Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood.* 113(22):5412-5417.
7. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al. (2007). Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med.* 356(25):2582-2590.
8. Myeloma Trialists' Collaborative Group. (1998). Combination chemo-therapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol.* 16(12):3832-3842.
9. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. (1996). Intergroupe Franc'ais du Myelome. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 335(2):91-97.
10. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. (2003). Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 348(19):1875-1883.
11. Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. (2000). Antitumor activity of thalid- omide in refractory multiple myeloma [published correction appears in *N Engl J Med.* 342(5):364]. *N Engl J Med.* 1999;341(21):1565-1571.
12. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. (2014). Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia.* 28(5): 1122-1128.
13. Short KD, Rajkumar SV, Larson D, et al. (2011). Incidence of extramedullary disease in patients with multiple myeloma in the era of novel therapy, and the activity of pomalidomide on extramedullary myeloma. *Leukemia.* 25(6):906-908.

14. Regelink JC, Minnema MC, Terpos E, et al. (2013). Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma-related bone disease: a systematic review. *Br J Haematol.* 162(1):50-61.
15. Durie BG, Salmon SE. (1975). A clinical staging system for multiple myeloma: correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer.* 1975;36(3):842-854.
16. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. (2005). International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 23(15):3412-3420.
17. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. (2010). Revised International Staging System for Multiple Myeloma: a report from International 48. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 28(34):5101-5109.

---oOo---