

Η θεραπεία του Πολλαπλού Μυελώματος

Β' ΜΕΡΟΣ

Β. ΣΕΪΤΑΝΙΔΗΣ

ΑΕ Καθηγητής, Διευθυντής Αιματολογικού
Τμήματος, Νοσοκομείο «Υγεία»

Πρώτης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με ΠΜ που είναι υποψήφιοι για ASCT

Η Γαλλική ομάδα IFM (Interroupe Francophone du Myeloma) δημοσίευσε πρώτη στο NEJM το 1996 τυχαioποιημένη μελέτη που έδειξε την ανωτερότητα της ASCT ως προς την αποτελεσματικότητα σε σχέση με την υπάρχουσα τότε κλασική αγωγή πρώτης γραμμής. Η μελέτη ήταν σχετικά μεγάλη (100 ασθενείς σε κάθε ομάδα) και περιελάμβανε μόνο ασθενείς μικρότερους των 65 ετών χωρίς νεφρική ανεπάρκεια.

Τα πολύ ευνοϊκά αποτελέσματα της Γαλλικής μελέτης επιβεβαιώθηκαν με δημοσίευση στο ίδιο περιοδικό από την ομάδα του Βρετανικού MRC (Medical Research Council). Η Αγγλική μελέτη ήταν σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών (407) που δεν είχαν νεφρική βλάβη και ήταν μικρότεροι των 65 ετών. Ακολούθησε μια σειρά παρόμοιων μελετών με παρόμοιο πρωτόκολλο (η Αμερικανική περιελάμβανε 516 ασθενείς που ήταν μικρότεροι των 70 ετών). Με τις μελέτες αυτές καθιερώθηκε η ASCT σαν θεραπεία πρώτης γραμμής (μετά από προετοιμασία) για τους ασθενείς με ΠΜ χωρίς νεφρική δυσλειτουργία και μικρότερους των 65 ή 70 ετών. Η καθιέρωση βασίστηκε στο γεγονός ότι επιτυγχάνεται σε πολύ μεγαλύτερη συχνότητα CR όπως και πολύ μεγαλύτερη PFS. Σε μετα-ανάλυση 2411 ασθενών που περιλαμβάνονταν σε τυχαioποιημένες μελέτες, ενώ επιβεβαιώνεται η βελτίωση στην PFS, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά ως προς την OS. Τουλάχιστον τρεις τυχαioποιημένες μελέτες αξιολόγησαν τις δυνατότητες της Θαλιδομίδης σαν θεραπεία συντήρησης μετά ASCT την περίοδο 2004-2007. Όλες έδειξαν βελτίωση στην PFS και OS. Μια

τέταρτη μελέτη από την Αγγλία (MRC Myeloma in study), τα αποτελέσματα της οποίας παρουσιάστηκαν στο ASH-2008, έδειξε βελτίωση μόνο στην PPS όχι όμως και στην OS. Αυτό δικαιολογείται από το γεγονός ότι ASCT χρησιμοποιήθηκε σαν θεραπεία διάσωσης στους ασθενείς της άλλης ομάδας που δεν είχαν υποβληθεί σε ASCT και εμφάνιζαν υποτροπή. Ετσι, η ASCT είτε σαν θεραπεία πρώτης γραμμής, είτε σαν θεραπεία διάσωσης μετά την υποτροπή βελτώνει την ολική επιβίωση.

Από τις μελέτες αυτές συνειδητοποιήθηκε και η μεγάλη σημασία της επίτευξης CR ή τουλάχιστον VGPR στο τελικό αποτέλεσμα της θεραπείας. Με τα παλαιότερα φάρμακα CR ήταν τόσο σπάνιες ώστε δεν ήταν δυνατόν να εκτιμηθεί η επίδρασή της. Με την εισαγωγή των νέων φαρμάκων και τη δυνατότητα της να προκαλούν CR σε μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών (με το προηγούμενο καθεστώς προετοιμασίας VAD λιγότερο του 10% ασθενών προχωρούσαν σε ASCT ευρισκόμενοι ήδη σε CR) η προετοιμασία των ασθενών έχει γίνει πολύ σημαντικό στοιχείο στην όλη διαδικασία της ASCT. Οι επιλογές προετοιμασίας είναι πολλές και περιλαμβάνουν όλα τα νεώτερα φάρμακα. Θαλιδομίδα και Δεξαμεθαζόνη (TD) είναι μια επιλογή. Λεναλιδομίδα και Δεξαμεθαζόνη*** (RD) είναι μια δεύτερη και Bortezomib και Δεξαμεθαζόνη (VD) μία τρίτη. Για την προετοιμασία με Λεναλιδομίδα η θεραπεία ίσως δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τους 6 κύκλους, επειδή υπάρχει ο θεωρητικός τουλάχιστον κίνδυνος να δημιουργηθούν δυσκολίες στη συλλογή αιμοποιητικών κυττάρων.

Με όλους αυτούς τους συνδυασμούς και τους συνδυασμούς μεταξύ τους

(προσθήκη Θαλιδομίδης στο συνδυασμό VD ή προσθήκη Κυκλοφωσφαμίδης στο συνδυασμό TD ή προσθήκη Adriamycin) επιτυγχάνεται η μείωση του φορτίου της νόσου πριν την ASCT και αυτό πιστεύεται ότι έχει πολύ θετικό αντίκτυπο στο τελικό αποτέλεσμα. Σε μια πρόσφατη αναφορά η προσθήκη Λεναλιδομίδης στον συνδυασμό VD είχε σαν αποτέλεσμα η ανταπόκριση να φτάσει στο 98% σε πρωτοδιαγνωσμένους ασθενείς με ΠΜ.

Η θεραπεία του ΠΜ σε υποτροπή

Προς το παρόν η υποτροπή είναι αναπόφευκτη εξέλιξη στην κλινική πορεία του ΠΜ ανεξάρτητα της θεραπείας στην οποία έχει υποβληθεί ο ασθενής.

Σαν ΠΜ σε υποτροπή ορίζεται το ΠΜ που:

- α) είχε ανταποκριθεί σε κάποια αρχική θεραπεία,
- β) παρέμεινε ο ασθενής εκτός θεραπείας για ένα χρονικό διάστημα (τουλάχιστον 3 μηνών) και
- γ) χρειάζεται πάλι θεραπεία όπως κρίνεται από τις εξελίξεις στις διάφορες κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους του.

Για την αντιμετώπιση της υποτροπής ένα πλήθος κλινικών μελετών έχουν γίνει τα τελευταία έτη. Στις μελέτες αυτές έχουν χρησιμοποιηθεί τα νεώτερα φάρμακα σε διάφορους συνδυασμούς. Με τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων των κλινικών αυτών μελετών έχουμε τώρα στη διάθεσή μας μια ποικιλία επιλογών για την αντιμετώπιση της υποτροπής στο νόσημα αυτό. Για την πιο κατάλληλη επιλογή η βιολογική κατάσταση του ασθενούς και η συμβατότητα της με τις γνωστές πλέον ανεπιθύμητες ενέργειες των νέων φαρμάκων μπορεί να είναι

ένας χρήσιμος οδηγός. Επιπλέον ο τύπος της θεραπείας που είχε πάρει προηγουμένως ο ασθενής και ιδιαίτερα ο χρόνος που μεσολάβησε μέχρι την υποτροπή είναι παράμετροι που θα καθορίσουν τον περαιτέρω σχεδιασμό της θεραπευτικής αγωγής.

Γενικά, πιστεύεται ότι ο ασθενής που υποτροπιάσε σε λιγότερο από ένα έτος θα πρέπει να θεωρείται ότι έχει επιθετικό νόσημα και είναι υψηλού κινδύνου ανεξάρτητα από τα κυτταρογενετικά και μοριακά ευρήματα στη διάγνωση. Αντίστροφα, ο ασθενής που υποτροπιάσε μετά χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των δύο ετών πιστεύεται ότι είναι χαμηλού κινδύνου και πάλι ανεξάρτητα από τα μοριακά και κυτταρογενετικά δεδομένα στη διάγνωση.

Η επιλογή της θεραπείας

Εάν ο ασθενής μπορεί και θέλει να υποβληθεί σε ASCT η οποία δεν ήταν μέρος της αρχικής θεραπείας, υπάρχει ένδειξη ASCT. Ο θεραπευτικός αυτός χειρισμός έχει εξίσου ικανοποιητικά αποτελέσματα όταν χρησιμοποιείται σαν θεραπεία πρώτης γραμμής ή σαν θεραπεία διάσωσης. Εάν ο ασθενής έχει υποβληθεί σε ASCT και είχε μακροχρόνια ύφεση της νόσου (περισσότερο από 1 έτος), μπορεί πάλι να υποβληθεί σε ASCT, εφόσον η βιολογική του κατάσταση το επιτρέπει και εφόσον εκείνος συμφωνεί. Η εναλλακτική λύση είναι η θεραπεία με συνδυασμό νεώτερων φαρμάκων.

Η επιμονή στη χρησιμοποίηση των νέων φαρμάκων στην υποτροπή βασίζεται στο γεγονός ότι σε αναδρομική μελέτη 387 ασθενών που θεραπεύθηκαν στην υποτροπή με οποιοδήποτε από τα νεώτερα φάρμακα είχαν τουλάχιστον τη διπλάσια επιβίωση σε σχέση με εκείνους που είχαν θεραπευθεί με τα παλαιά φάρμακα. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δημοσιεύθηκαν στο «Blood» το 2008.

Παρακάτω θα αναφερθούν ενδεικτικά και συνοπτικά τα σχήματα που χρησιμοποιήθηκαν στις διάφορες κλινικές μελέτες με τα νεώτερα φάρμακα. Οι μελέτες αυτές έδειξαν την ανωτερότητα των νέων φαρμάκων από πλευράς αποτελεσματικότητας. Όσον αφορά τα θέματα ασφάλειας, καθώς αυξάνεται η εμπειρία

μας με τη χρησιμοποίησή τους, οι ανεπιθύμητες ενέργειες τις οποίες παρουσιάζουν γίνονται πιο αντιμετωπίσιμες. Εξακολουθούν πάντως τα θέματα ποιότητας ζωής να προβληματίζουν και να αποτελούν σημαντικό στοιχείο στη σύγχρονη θεραπευτική του ΠΜ ακόμη και με τα νεώτερα φάρμακα.

Η Λεναλιδομίδα στο ΠΜ σε υποτροπή

Οι δυνατότητες της Λεναλιδομίδης (Revlimid) σε συνδυασμό με Δεξαμεθαζόνη έχουν μελετηθεί εντατικά σε ασθενείς με ΠΜ σε υποτροπή. Σε μια πολυκεντρική μελέτη από τις ΗΠΑ και Καναδά (For MM 009 Study) τα αποτελέσματα της οποίας δημοσιεύθηκαν στο NEJM το 2007 η Λεναλιδομίδα σε συνδυασμό με Δεξαμεθαζόνη έδωσε ανταπόκριση σε ασθενείς με ΠΜ σε υποτροπή 61%,

Εάν ο ασθενής μπορεί και θέλει να υποβληθεί σε ASCT η οποία δεν ήταν μέρος της αρχικής θεραπείας, υπάρχει ένδειξη ASCT. Ο θεραπευτικός αυτός χειρισμός έχει εξίσου ικανοποιητικά αποτελέσματα όταν χρησιμοποιείται σαν θεραπεία πρώτης γραμμής ή σαν θεραπεία διάσωσης.

ενώ στην ίδια μελέτη η Δεξαμεθαζόνη σε συνδυασμό με Placebo 19.9%. Τα ποσοστά πλήρους ύφεσης ήταν 14.1% και 0.6% αντίστοιχα. Η διάμεση επιβίωση ήταν 29.6 μήνες για την ομάδα της Λεναλιδομίδης και 20.2 για την ομάδα του Placebo.

Στο ίδιο περιοδικό την ίδια ημερομηνία δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα της Ευρωπαϊκής Πολυκεντρικής μελέτης στην οποία υπήρχε και συμμετοχή από την Αυστραλία (For MM 010 study). Και στη μελέτη αυτή ο συνδυασμός της Λεναλιδομίδης με Δεξαμεθαζόνη απεδείχθη ανώτερος της Δεξαμεθαζόνης στο κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης που ήταν ο χρόνος μέχρι την πρόοδο

της νόσου. Ο χρόνος αυτός ήταν 11.3 μήνες (διάμεσος) για την ομάδα της Λεναλιδομίδης με Δεξαμεθαζόνη έναντι 4.7 μήνες για την ομάδα που έπαιρνε μόνο Δεξαμεθαζόνη. Το ποσοστό των ασθενών που έκαναν CR με το συνδυασμό ήταν 15,5% ενώ με τη Δεξαμεθαζόνη ήταν 3.4% και η γενική ανταπόκριση (OR) 60,2% και 24% αντίστοιχα. Στο ASH-07 παρουσιάστηκαν τα αποτελέσματα και των δύο αυτών μελετών ως σύνολο σε πιο μακροχρόνια παρακολούθηση που αφορούσε 704 ασθενείς. Από την ανάλυση αυτή φαίνεται κατ'αρχήν ότι 47% των ασθενών που πήραν Δεξαμεθαζόνη μόνο γύρισαν σε θεραπεία συνδυασμού (Cross over). Η γενική ανταπόκριση (OR) ήταν 60,6% για την ομάδα του συνδυασμού LEN-DEX και 21,9% για την ομάδα της μονοθεραπείας με Δεξαμεθαζόνη. Η συχνότητα CR ήταν 15% και 2% αντίστοιχα και η διάμεση επιβίωση 35 μήνες και 31 αντίστοιχα. Το ιδιαίτερο ενδιαφέρον είναι ότι ο χρόνος μέχρι πρόοδο της νόσου ήταν 11,2 μήνες για την ομάδα του συνδυασμού και 4,7 για την ομάδα της μονοθεραπείας. Η διαφορά στις τιμές αυτές ήταν πάντα στατιστικά σημαντικές.

Το 2008 δημοσιεύτηκε στο Blood μια νέα μελέτη σχετικά με τη δραστηριότητα της Λεναλιδομίδης σε ασθενείς με ΠΜ σε υποτροπή συγκριτικά πάντα με τη Δεξαμεθαζόνη. Το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό αυτής της μελέτης ήταν ότι σχεδόν οι μισοί ασθενείς είχαν πάρει προηγουμένως Θαλιδομίδα. Και στη μελέτη αυτή ο συνδυασμός της Λεναλιδομίδης με Δεξαμεθαζόνη είχε καλύτερα αποτελέσματα ως προς τη συχνότητα ανταπόκρισης (ORR) μεγαλύτερο χρόνο μέχρι την πρόοδο της νόσου (TTP) και επιβίωση χωρίς πρόοδο της νόσου (PFS), ανεξάρτητα αν οι ασθενείς είχαν προηγουμένως θεραπευθεί με Θαλιδομίδα ή όχι.

Οι ασθενείς πάντως που είχαν πάρει προηγουμένως Θαλιδομίδα είχαν μικρότερη ανταπόκριση σε σχέση με εκείνους που δεν είχαν πάρει. Η μυελική καταστολή και τα θρομβοεμβολικά επεισόδια ήταν στην ίδια συχνότητα για τους ασθενείς χωρίς ή με προηγούμενη θεραπεία με Θαλιδομίδα. Ίσως θα ήταν χρήσιμο να σημειωθεί ότι υπάρ-

► χουν πρόσφατα στοιχεία που υποστηρίζουν την άποψη ότι η Λεναλιδομίδη θα πρέπει να χορηγείται ως θεραπείας δεύτερης γραμμής όσο το δυνατόν νωρίτερα, αφού συγκριτικά με την όψιμη χορήγηση δείχνει πολύ καλύτερη αποτελεσματικότητα.

Μικρότερες μελέτες σχετικά με τις δυνατότητες της Λεναλιδομίδης στο ΠΜ σε υποτροπή έχουν δημοσιευθεί και πριν το 2007 αλλά με διαφορετική δοσολογία και διαφορετικό πρωτόκολλο γενικά. Επίσης, έχουν δημοσιευθεί μελέτες που συνδυάζουν τη Λεναλιδομίδη με Κυκλοφωσφαμίδη και Δεξαμεθαζόνη όπως και τη Λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με λιποσωμιακή Δοξορουμπικίνη και Βινκριστίνη. Το τελικό συμπέρασμα από όλες αυτές τις μελέτες είναι ότι η Λεναλιδομίδη στα χέρια έμπειρου γιατρού εξοικειωμένου με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλεί (μυелоκαταστολή, θρομβώσεις) είναι ιδιαίτερα χρήσιμο φάρμακο για το ΠΜ στις διάφορες φάσεις της κλινικής του πορείας.

Η Θαλιδομίδη στη θεραπεία του ΠΜ σε υποτροπή

Η Θαλιδομίδη έχει χρησιμοποιηθεί τα τελευταία 10 περίπου έτη για την αντιμετώπιση του ΠΜ που είναι σε υποτροπή. Μόνη της σε διάφορες μελέτες φάσης II έχει προκαλέσει ανταπόκριση σε ποσοστό περίπου 30% των ασθενών, με διάμεση διάρκεια αυτή της ανταπόκρισης κάτι περισσότερο από ένα έτος. Σύντομα ακολούθησαν πάλι μελέτες φάσης II στις οποίες όμως χρησιμοποιείτο η Θαλιδομίδη σε συνδυασμό με Δεξαμεθαζόνη.

Το 2008 δημοσιεύτηκε από μία συνεργατική ομάδα (κυρίως από τη Γερμανία) μια μετα-ανάλυση 12 μελετών (την περίοδο 2000-2007) που περιελάμβανε 451 ασθενείς με ΠΜ κυρίως σε υποτροπή (υπήρχαν και λίγοι ασθενείς με ανθεκτικό πρωτοπαθές ΠΜ) που θεραπεύθηκαν σε διάφορα κέντρα της Ευρώπης και των ΗΠΑ με συνδυασμό Θαλιδομίδης και Δεξαμεθαζόνης. Η συχνότητα ανταπόκρισης ήταν 46% (CR και PR). 15% των ασθενών είχαν πρόοδο της νόσου υπό θεραπεία και 20% παρουσίασαν σταθεροποίηση της νόσου τους. Η συχνότητα των ανεπιθύ-

μητων ενεργειών ήταν περίπου η ίδια με αυτή που είχε αναφερθεί στις μελέτες που χρησιμοποίησαν τη Θαλιδομίδη ως μονοθεραπεία.

Η μόνη διαφορά ήταν στη συχνότητα των θρομβοεμβολικών επεισοδίων που ήταν συχνότερη όταν συνδυαζόταν η Θαλιδομίδη με τη Δεξαμεθαζόνη. Το συμπέρασμα των ερευνητών αυτής της μετα-ανάλυσης ήταν ότι ο συνδυασμός Θαλιδομίδης με Δεξαμεθαζόνη προκαλεί υψηλότερη συχνότητα ανταπόκρισης σε σχέση με τη μονοθεραπεία με Θαλιδομίδη αλλά όχι και ιδιαίτερα αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών. Το γεγονός αυτό, κατά την άποψή τους, υποδηλώνει ότι υπάρχει συνεργική δράση μεταξύ των δύο παραγόντων, η οποία επιτρέπει τη χορήγηση δόσεων και για τους δύο παράγοντες που είναι ανεκτές.

Το Bortezomib στη θεραπεία του ΠΜ σε υποτροπή

Το Bortezomib έχει αναφερθεί ήδη ως ισχυρός αντιμυελωματικός παράγοντας, όταν χρησιμοποιείται ως θεραπεία πρώτης γραμμής. Το φάρμακο όμως αυτό χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά σε κλινικό επίπεδο σε ασθενείς με ΠΜ που ήταν σε υποτροπή και αυτή ήταν η πρώτη ένδειξη, που πήρε από την FDA.

Το 2005 το Bortezomib σε δύο μελέτες φάσης II, που δημοσιεύθηκαν στο NEJM και BJH το 2003 και 2004 αντίστοιχα, έδειξε ότι μόνο του μπορούσε να προκαλέσει ανταπόκριση στο ένα τρίτο περίπου των ασθενών με ΠΜ σε υποτροπή. Το ποσοστό αυτό διπλασιάζεται όταν το Bortezomib δίνεται σε συνδυασμό με άλλα χημειοθεραπευτικά φάρμακα ή κορτικοειδή ή Θαλιδομίδη.

Σε μελέτη φάσης III συγκριτικά με υψηλές δόσεις Δεξαμεθαζόνης τα αποτελέσματα ήταν τόσο καλύτερα για το Bortezomib ώστε στην ενδιάμεση ανάλυση η επιτροπή παρακολούθησης της μελέτης αποφάσισε να τη διακόψει και οι ασθενείς που είχαν τυχαίοποιηθεί και έπαιρναν Δεξαμεθαζόνη συνέχισαν πλέον με Bortezomib. Σε αυτή τη μελέτη, η OS για το Bortezomib ήταν 29.8 μήνες ενώ για την ομάδα της Δεξαμεθαζόνης 23.7 μήνες. Τα δύο τρί-

τα όμως των ασθενών της ομάδας της Δεξαμεθαζόνης είχαν πάρει στο δεύτερο μέρος της μελέτης Bortezomib. Αυτή ήταν η μελέτη APEX που δημοσιεύτηκε το 2005 στο NEJM και πήρε την άδεια από την FDA όπως αναφέρθηκε. Το 2007 δημοσιεύτηκαν στο JCO τα αποτελέσματα της μελέτης φάσης III που συνέκρινε τη μονοθεραπεία με Bortezomib στο ΠΜ σε υποτροπή με το Bortezomib σε συνδυασμό με Λιποσωμιακή Δοξορουμπικίνη σε 646 ασθενείς. Στη μελέτη αυτή ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων ήταν ανώτερος της μονοθεραπείας σε όλες τις παραμέτρους της αποτελεσματικότητας. Η μυелоκαταστολή βαθμού 3 και 4 όπως και οι εξωμυελικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν πολύ συχνότερες στο συνδυασμό.

Βιβλιογραφία

1. Barlogie B, Tricot C, Anaissie E, Shaughnessy J, Rasmussen E, van Rhee F, Fassas A, Zangari M, Hollmink K, Pineda-Roman M, Lee C, Talamo C, Thertulien R, Kiwan E, Krishna S, Fox M, Crowley J. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 2006; 354(1):1021-1030.
2. Barlogie B, Tricot GJ, van Rhee F, Angtuaco E, Walker R, Epstein J, Shaughnessy JD, Jagannath S, Bolejack V, Gurley J, Hoering A, Vesole D, Desikan R, Siegel D, Mehta J, Singhal S, Munsh NC, Dhodapkar M, Jenkins B, Attal M, Harousseau JL, Crowley J. Long-term outcome results of the first tandem autotransplant trial for multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 2006; 135(3):158-164.
3. Barlogie B, Desikan R, Eddlemon P, et al. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood* 2001; 98: 492.
4. Ciolli S, Leoni F, Casini C, et al. The addition of liposomal doxorubicin to bortezomib, thalidomide and dexamethasone significantly improves clinical outcome of advanced multiple myeloma. *Br. J. Haematol* 2008; 141:814.
5. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N. Engl J Med* 2007; 357:2123.
6. Facon T, Mary J, Harousseau J, Huguet F, Berthou C, Grosbois B, Anglaret B, Azzedine A, Rodon P, Peny A. & Intergroupe Francophone du Myeloma (2006) Superiority of melphalan-prednisone (MP) + Thalidomide (THAL) over MP and autologous stem cell transplantation in the treatment of newly diagnosed elderly patients with multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 24, 1 {abstract}.
7. Jagannath S, Durie BG, Wolf J, Camacho E, Irwin D, Lutzky J, McKinley M, Gabayan E, Mazumder A, Schenkein D, Crowley J. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 2005; 129:776-783.
8. Kumar SK, Rajkumar SV, Disenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008; 111:2516.
9. Mateos MV, Hernandez JM, Hernandez MT, Gutierrez NC, Palomera L, Fuertes M, Diaz-Medavilla J, Lahuerta JJ, de la Rubia J, Terol MJ, Sureda A, Bargay J, Ribas P,

- de Arriba F, Alegre A, Oriol A, Carrera D, Garcia-Larana J, Garcia-Sanz R, Blade J, Prosper F, Mateo G, Esseltine DL, van de Velde H, San Miguel JF. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase ½ study. *Blood* 2006; 108:2165-2172.
10. Oakervee HE, Popat R, Curry N, Smith P, Morris C, Drake M, Agrawal S, Stec J, Schenkein D, Esseltine DL, Cavenagh JD. PAD combination therapy (PS-341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 2005; 129:755-762.
12. Orlowski R.Z., Voorhees, P.M., Garcia, R.A., Hall, M.D., Kudrik, F.J., Allred, T., Johri, A.R., Jones, P.E., Ivanova, A., Van Deventer, H.W., Gabriel, D.A., SHEA, t.c., Mitchell, B.S., Adams, J., Esseltine, D.L., Trehu, E.G., Green, M., Lehman, M.J., Natoli, S., Collins, J.M., Lindley, C.M. & Dees, E.C. (2005) Phase 1 trial of the proteasome inhibitor bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin in patients with advanced hematologic malignancies. *Blood*, 105,3058-3065.
13. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, Merla E, Capparella V, Callea V, Cangialosi, C, Grasso M, Rossini F, Galli M, Catalano L, Zamagni E, Petrucci MT, De Stefano V, Cuccarelli M, Ambrosini MT, Avonto L, Falco P, Ciccone G, Liberati AM, Musto P, Boccadoro M. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 367(1):825-831.
14. Palumbo A, Falco P, Falcone A, Corradini P, Di Raimondo F, Giuliani N, Rossi G, Morabito F, Canepa L, Gozzetti A, Ambrosini MT, Zeldis J, Knight R, Foa R, Boccadoro M, Petrucci MT. (2006b) Oral Revlimid plus melphalan and prednisone (R-MP) for newly diagnosed multiple myeloma: results of a multicenter phase I/II study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2006; 108(2):100.
15. Palumbo A, Ambrosini MT, Benevolo G, et al. Bortezomib, melphalan, prednisone and thalidomide for relapsed multiple myeloma. *Blood* 2007; 109:2767.
16. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24:431-436.
16. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, Rajikumar SV, Skralovic G, Alsina M, Alexanian R, Siegel D, Orlowski RZ, Kutter D, Limenitani, SA, Lee S, Hideshima T, Esseltine DL, Kauffman M, Adams J, Schenkein DP, Anderson KC. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *New England Journal of Medicine* 2003; 348:2609-2617.
17. Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS, Jagannath S, Zeldenrust SR, Alsina M, Schlossman RL, Rajkumar SV, Desikan KR, Hideshima T, Munshi NC, Kelly-Colson K, Doss D, Mckenney ML, Gorelik S, Warren D, Freeman A, Rich R, Wu A, Olesnykyj M, Wride K, Dalton WS, Zeldis J, Knight R, Weller E, Anderson KC. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2006; 108(1):3458-3464.
18. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348:2609.
19. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. Extended follow-up of a phase II trial in relapsed, refractory multiple myeloma: final time-to-event results from the SUMMIT trial. *Cancer* 2006; 106:1316.
20. Terpos, E. Mihou, D, Szydlo, R, et al. The combination of intermediate doses of thalidomide with dexamethasone is an effective treatment for patients with refractory/relapsed multiple myeloma and normalizes abnormal bone remodeling, through the reduction of sRANKL/osteoprotegerin ratio. *Leukemia* 2005; 19:1969. ■