

Protokoloa

MIELOMA ANIZKOITZA 2008
2005eko berrikuspenaren eguneratzea

Donostia Ospitalea

37

MIELOMA ANIZKOITZA 2008
2005eko berrikuspenaren eguneratzea

DONOSTIA OSPITALEA
Osakidetza
Begiristain pasealekua, z.g.
20014 Donostia-San Sebastián

Egilea:
Julián Marín González

Hematologia Zerbitzuko atalburua eta
EHUko irakasle titularra

Diseinua eta maketazioa:
Komunikazio Unitatea

Lege-gordailua: SS-668-2009

MIELOMA ANIZKOITZA 2008

**2005eko berrikuspenaren
eguneratzea**

AURKIBIDEA

- 1-. Tratamenduari emandako erantzunaren balorazioa
- 2-. Zitogenetika mieloma anizkoitzean
- 3-. GHTArekin areagotze-tratamendua hartuko duten pazienteen hasierako tratamendua
- 4-. GHTArekin areagotze-tratamendurik hartuko ez duten pazienteen tratamendua
- 5-. GHTArekin areagotzeko tratamenduak
- 6-. Transplante alogenikoa
- 7-. Mantentzeko tratamendua

1. TRATAMENDUARI EMANDAKO ERANTZUNAREN BALORAZIOA

Orain dela gutxi, serumean kate arinak kuantifikatzeko modua sartu da M osagairik ez zuten pazienteak baloratzeko metodo bezala. Eta definitu da erantzun-irizpide berri bat ere: "Oso Sendatze Partzial Ona" (OSPO) deitzen dena, hain zuzen (1).

Erantzuna "Oso Sendatze Partzial Ona" bezala definitzen da, M osagaia immunofinkapen bidez antzematen denean immunoelektroforesi negatiboarekin edo proteina monoklonala % 90 baino gehiago gutxitzen denean eta gernuko M osagaia 100 mg baino gutxiagokoa denean 24 ordutan.

M osagaia ez serumean eta ez gernuan ere neurtu ezin denean, sendatze partziala definitzeko aukera berri bat sartzen da. Horretarako, kate libre serikoak kuantifikatzeko modua sartzen da, eta Sendatze partziala bezala definitzen, kate libre seriko patologikoen eta normalen aldean % 50eko edo gehiagoko kopuru-murrizketa gertatzen denean.

Eta kasu horretan bezala, Progresiotzat jotzen da, patologikoen eta normalen arteko alde hori 10 mg/100 ml baino gehiago gehitzen denean.

Aurreko berrikuspenean jasotako gainerako EBMT irizpideak hobeto definituak izan dira berrikitan (33).

2. ZITOGENETIKA MIELOMA ANIZKOITZEAN

Atal honetan eman den diferentzia esanguratsu bakarra zera da, alegia, 13q14 delezioa zitogenetika konbentzionalaren bidez detektatzeak eragin pronostiko negatibo handiagoa duela FISH bidez detektatzeak baino.

Alde honetatik, Fonsecak, ASHren 2007ko Bilerako Hezkuntza Programan, bi arrisku-talde definitzen ditu pazienteen artean (2) (1. irudia).

Arrisku handiko pazienteak (%25)	Arrisku estandarreko pazienteak (%75)
-Zitogenetika bidezko hipodiploidia. -Zitogenetika bidezko delezioa (13q14). -FISH: del(17p53), t(4;14), t(14;16)	Gainerako kasu guztiak, ondokoak barne: -Hiperdiploidia -t(11;14) -t(6;14)

3. GHTArekin AREAGOTZE-TRATAMENDUA HARTUKO DUTEN PAZIENTEEN HASIERAKO TRATAMENDUA.

Talidomida, bortezomib eta lenalidomida terapeutikako aukeretan sartu direnean, diagnostiko berriko pazienteengan aplikatu izan diren kimioterapiako eskema ugari sortu dira. Ondoko lerroetan laburbilduko ditugu lan eta komunikazio garrantzitsuenen emaitzak.

2006ko urtean *Rajkumarek* demostratu zuen talidomidaren eta dexametasonaren arteko konbinazioak gehiago irauten zuela dexametasonak bakarrik baino: % 63ko erantzun-tasa talidomida/dexametasona konbinazioarekin, eta % 41ekoa dexametasonarekin. Bestalde, 3-4 mailako toxikotasuna ere frankoz handiagoa izan zen talidomida/dexametasonarekin (% 45 versus % 21), batez ere tronbosi benoso sakonaren (TBS) intzidentziarengatik (3).

Autore horrek berak, lenalidomida dexametasonarekin konbinatuz tratatutako diagnostiko berriko 34 pazienteren emaitzak argitaratu zituen 2005ean. Paziente horietatik 31tan erantzun objektiboa lortu zen: % 6 Sendatze Osoan (SO) sartu zen, eta % 32an Oso Sendatze Partzial Ona (OSPO) lortu zen. Pazienteen % 47k 3-4 mailako toxikotasun estrahematologikoa izan zuten, eta ez zuten arazorik izan gero odol periferikoko zelula gurasoak (OPZG) jasotzeko (4).

Urte horretan bertan, *Jagannathek*, 3na asteko zikloetako 1., 4., 8. eta 11. egunetan bortezomib 1,3 mg/m²-ko dositan aplikatuz, eta lehen bi zikloetan Sendatze Partziala (SP) ez bazen lortzen dexametasona gehituz lortutako emaitzak argitaratu zituen (5).

Lehen bi zikloen ondoren, eta 32 pazienteko talde batean, honako emaitza hauek lortu zituen: SO, % 3; OSPO, % 9, eta SP, % 28. Oro har, erantzunak hauek izan ziren: SO, % 6; OSPO, % 19, eta SP, % 63. Bigarren gradutik gorako kontrako gertakarien artean, kasuen % 31n neuropatia eman zen; % 28an idorreria, eta % 28an mialgiak. Ez zuten arazorik izan gerora OPZG jasotzeko.

Frantziako lankide-talde batek ikerlan ausazkotu baten emaitzak aurkeztu zituen Amerikako Hematologia Elkartearen (ASH) 2006ko bilerara, talidomida/dexametasona VADEkin konparatuz, 200 mg/m²-ko Melfalan-ekin Guraso Hematopoietikoen Transplante Autologo (GHTA) bat egin aurretiko lehen tratamendu bezala. OPZG jaso aurretik -antzekoa izan zena, bestalde, bi taldeetan-, OSPO tasa % 24,7koa izan zen talidomida/dexametasonarekin, VADEkin lortutako % 7,3koaren aldean. GHTatik sei hilabetera lortutako emaitzak, ordea, antzekoak izan ziren bi taldeetan: % 44ko OSPO talidomida/dexametasonarekin, eta % 41,7koa VADEkin. Tronbosi benoso sakonaren (TBS) tasa % 22,8koa izan zen talidomida/dexametasonarekin, eta % 7,4koa VADEkin (6).

Konparazio horren antzeko bat argitaratu zuen *Cavok* ere, kasu/kontroleko ikerlan batean. Bertan, talde osoa 200 pazientekoa zen; 100ek talidomida/dexametasona hartu zuten, eta beste 100ek VAD, GHTA baterako prestaketa modura (7). Ikerlana atzera-begirakoa zen, eta bi taldeak antzeko bihurtzeko aukeratutako aldagaiak, berriz, hauek izan ziren: adina, estadio klinikoa, beta-2 mikroglobulina, mieloma anizkoitz mota, plaketa kopurua eta hezur-muinaren infiltrazio-portzentajea. Erantzunen tasa globala % 76koa izan zen talidomida/dexametasonarekin, eta % 52koa VADEkin ($p < 0,001$). Ez zen halako alderik egon SO tasari dagokionez. TBS % 15ean agertu zen talidomida/dexametasonarekin, eta % 2an VADEkin.

Reecek mielomaren tratamenduari buruz 2007an egin zuen berrikuspenean (8), talidomida erabili izan duten 8 ikerlan eta bortezomib erabili izan duten 6 jasotzen ditu, hasierako tratamendu gisa bi kasuetan. Ez dira ikerlan randomizatuak (ikus 1. eta 2. taulak).

Table 2 Thalidomide regimens as part of initial therapy before ASCT.

Study	N	Regimen	Response Rate (%)		VTE (%)
			CR/nCR	Overall	
^a Rajkumar et al. 2006 ¹¹	102	Thal + Dex	—	72	17
Chanan-Khan et al. 2004 ¹⁵	11	VAD + Thal	27	91	12
Hussein et al. 2006 ¹⁶	53	DVdt Doxil + Vincristine + Dex + Low-dose Thal	—	87	25
Hassoun et al. 2006 ¹⁷	45	Doxo + Dex → Thal + Dex	36	84	11
Badros et al. 2005 ¹⁸	57	VDT-PACE	17	83	—
Wang et al. 2005 ¹⁹	36	VTD	19	92	—
Williams et al. 2006 ²⁰	27	CTD Cyclophosphamide + Thal + Dex	55	96	11
^a Goldschmidt et al. 2005 ²¹	203	TAD Thal + Doxo + Dex	7	80	4-8

CR = complete remission; Dex = dexamethasone; Doxil = pegylated liposomal doxorubicin; Doxo = Doxorubicin; DT-PACE = dexamethasone, thalidomide, cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide, etoposide; V = VelcadeTM (bortezomib); VTE = venous thromboembolism.

^a One arm of phase III trial.

1. taula

Table 3 Bortezomib regimens as part of initial therapy before ASCT.

Study	N	Regimen	CR/nCR Rate (%)	
			CR/nCR Rate (%)	CR + PR Rate (%)
Jagannath et al. 2005 ²³	32	B + / Dex	25	88
Oakervee et al. 2005 ²⁴	21	PAD B + Adria + Dex	29	95
Harousseau et al. 2005 ²⁵	48	B + Dex	21	67
Wang et al. 2005 ¹⁹	36	VTD B + Thal + Dex	19	92
Badros et al. 2005 ¹⁸	57	VDT-PACE	17	83
Orlowski et al. 2006 ²⁶	55	B + Doxil	16	74

Adria = doxorubicin; B = bortezomib; CR = complete remission; Dex = dexamethasone; Doxil = pegylated liposomal doxorubicin; DT-PACE = dexamethasone, thalidomide, cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide, etoposide; nCR = near CR; PR = partial remission; Thal = thalidomide; V = VelcadeTM (bortezomib).

2. taula

Fonseca, ASHren 2007ko bileran, tratamendu-algoritmo original bat proposatzen du hone-lako pazienteentzat. Lenalidomida eta dexametasona proposatzen ditu, dosi txikitari emanda, hasierako tratamendu bezala (2).

Hassounek, lehenengo 2 edo 3 zikloetan adriamizina eta dexametasonarekin eta ondoren 2 ziklotan talidomida eta dexametasonarekin tratatutako 45 pazienteren emaitzak argitaratu zituen 2005ean. Tratamendu-xedearan arabera, hauek izan ziren erantzun-tasa globalak: % 15,5 sendatze oso (SO), % 49 sendatze partzial (SP) eta % 20 oso sendatze partzial on (OSPO). Konplikazio tronboembolikoen tasa % 11koa izan zen, aspirinarekin profilaxia egin arren. Ez zuten arazorik izan gerora OPZG jasotzeko (9).

2006. urtean Harousseauk bortezomib (4 dosi zikloko) eta dexametasona konbinatuz emandako 4 zikloren emaitzak argitaratu zituen. Erantzunen tasa globala % 66koa izan zen, SO tasa % 21koa eta OSPO tasa % 10koa. Ez zuten arazorik izan gerora OPZG jasotzeko (10).

Gauza jakina da talidomida edo lenalidomida erabiltzeak arazo tronboembolikoak dakartzala gerora. Palumbok eta Mielomaren Nazioarteko Taldeko beste autore batzuk duela gutxi berrikusi dute puntu hori (11).

Lan horretatik hartutako 3. taulan jasotzen dira tronbosi benoso bati lotzen zaizkion arrisku-faktore nagusiak. Ikus daitekeen bezala, kasurik gehienetan heparina ematea gomentatzen da (40 mg/eguneko dosian) tratamenduko aurreneko 6 hilabeteetan.

3. taula

Table 4 Risk assessment model for the management of venous thromboembolism in multiple myeloma patients treated with thalidomide or lenalidomide

	Actions
<i>Individual risk factors</i>	
Obesity ^a	If no risk factor or any one risk factor is present: Aspirin 81-325 mg once daily
Previous venous thromboembolism	
Central venous catheter or pacemaker	
<i>Associated disease</i>	If two or more risk factors are present: LMWH (equivalent of enoxaparin 40 mg once daily) Full-dose warfarin (target INR 2-3)
Cardiac disease	
Chronic renal disease	
Diabetes	
Acute infection	
Immobilization	
<i>Surgery</i>	
General surgery	
Any anesthesia	
Trauma	
<i>Medications</i>	
Erythropoietin	
Blood clotting disorders	
<i>Myeloma-related risk factors</i>	
Diagnosis	
Hyperviscosity	
<i>Myeloma therapy</i>	
High-dose dexamethasone ^b	LMWH (equivalent of enoxaparin 40 mg once daily) Full-dose warfarin (target INR 2-3)
Doxorubicin	
Multiagent chemotherapy	

Abbreviations: INR, international normalized ratio; LMWH, low-molecular-weight heparin.

^aObesity was defined as body mass index $\geq 30 \text{ kg m}^{-2}$.

^b $\geq 480 \text{ mg}$ per month.

Kylek eta *Rajkumarek* oraintsu egindako gaiaren berrikuspenak (12) talidomida eta dexametasonaren konbinazioa gomendatzen du hasierako tratamendu bezala, eta FDAk 2006ko maiatzean berretsi zuen gomendio hori.

Mielomaren tratamendu berrien inguruan oraintsu egindako berrikuspenean (13) SO lortzearen garrantzia azpimarratzen du *Bensingerek*, mieloma duten pazienteen biziraupena gehitzeko.

Berrikuspen horretatik hartutako 4. taulan jasotzen dira arestian aipatutako lanak eta baita beste batzuk ere. Jasotako 11 lanetatik, 3 ausazkotuak dira eta horietako 2 aipatu ditugu jadanik (3, 6) Hirugarren lanean, bortezomib eta dexametasona VADekin konparatu zituen *Harousseauk* transplantearen aurre-tratamendu moduan. Lan horretan, bortezomib/dexametasonaren adarrak gainditu egin zuen VAD, bai transplantearen aurretik eta baita ondoren ere (14).

Table 1. Doublet Therapy With Bortezomib, Thalidomide, or Lenalidomide Plus Dexamethasone in Front-Line Multiple Myeloma

Study/Design	Treatment	CR/VR (%)	≥ VGR (%)	ORR (CR + PR) (%)	Post-SCT ≥ VGR (%)	Post-SCT ORR	Median CD34+ Cell Collection (× 10 ⁶ /kg)	Time to Event	Toxicity
Harousseau et al ⁴¹ (bortezomib-dexamethasone, phase II, N = 81, median age, 66.5 years)	1 × 3-week cycles: bortezomib 1.3 mg/m ² days 1, 4, 8, 11; dexamethasone 10 mg days 1-4, 9-12 (cycles 1, 2) → ASCT	20	43	62	70		6.3		Neurologic toxicities, 27% (4%, grade 3/4); fever/infection, 14%
Harousseau et al ⁴² (VAD; N = 82, age, 57.5 years)	1 × 4-week cycles: vincristine 0.4 mg/m ² days 1-4; doxorubicin 9 mg/m ² days 1-4; dexamethasone 40 mg days 1-4 (all cycles); days 9-12, 17-20 (cycles 1, 2) → ASCT	0	26	67	55		6.7		Neurologic toxicities, 7%; fever/infection, 17%; grade 3-4 mucositis, 10%; neutropenia, 7%
Harousseau et al ⁴³ (bortezomib-dexamethasone, phase II, N = 82, median age, 55 years [range, 30-71 years])	1 × 3-week cycles: bortezomib 1.3 mg/m ² days 1, 4, 8, 11; dexamethasone 40 mg days 1-4, 9-12 (cycles 1, 2) → ASCT	21	31	67	55 (CR, 33; VGR, 21)	90	6.7		Grade ≥ 3 infection, 10%; peripheral neuropathy, 6% (in 16 patients who received study drug)
Jagannath et al ⁴⁴ (bortezomib + dexamethasone, phase II, N = 49, median age, 59 years [range, 40-64 years])	6 × 3-week cycles: bortezomib 1.3 mg/m ² days 1, 4, 8, 11; dexamethasone 40 mg on the day of and day after bortezomib if < PR after 2 cycles or < CR after 4 cycles → ASCT	10	30	80			12.6 (range, 1.1-40.4)	Estimated 2 year OS, 86% (91% in ASCT patients)	Grade ≥ 3 sensory neuropathy, 36%; fatigue, 20%; constipation, 16%; nausea, 12%; neutropenia, 12%
Rosinol et al ⁴⁵ (bortezomib + dexamethasone, phase II, TCHDM, N = 40, median age, 54 years [range, 41-66 years])	6 × 3/4-week cycles: bortezomib 1.3 mg/m ² days 1, 4, 8, 11 (cycles 1, 3, 5); dexamethasone 20 mg days 1-4, 9-12, 17-20 (cycles 2, 4, 6) → ASCT	13	23	67	55 (33 CR, 22 VGR)	80	5.6 (range, 1.5-17.8)		Grade 3 neutropenia, 16%
Rajkumar et al ⁴⁶ (thalidomide-dexamethasone, ECOG, phase III, N = 103, median age, 65 years [range, 30-83 years])	4 × 4-week cycles: thalidomide 200 mg/d; dexamethasone 40 mg/d days 1-4, 9-12, 17-20 → ASCT	4		63			Stem-cell collection successful in 90% of patients in whom it was attempted	1 HR, 1.1 months	Grade ≥ 3 thrombocytopenia, 20%; hypoglycemia, 16%; fatigue, 15%; dyspnea, 11%; neutropenia, 9%; hypocalcemia, confusion, and constipation, all 6%; neurotoxicity, 7%; muscle weakness, 6%; edema, 6%; pneumonia/pulmonary infections, 5%
Rajkumar et al ⁴⁷ (dexamethasone, N = 104, median age, 60 years [range, 38-87 years])	4 × 4-week cycles: dexamethasone 40 mg/d days 1-4, 9-12, 17-20 → ASCT	0		43			Stem-cell collection successful in 90% of patients in whom it was attempted	1 HR, 1.1 months	Grade ≥ 3 hypoglycemia, 15%; fatigue, 10%; dyspnea, 10%; muscle weakness, 9%; hypotension, 7%; neutropenia, 6%; infection, 5%; anemia, 5%
Aldjoubi et al ⁴⁸ (thalidomide-dexamethasone, N = 60, median age, 49 years [range, 33-60 years])	Thalidomide 200 mg daily, 7d days; 3 × 4-week cycles: dexamethasone 20 mg/d days 1-4, 9-12, 17-20 (all cycles) → ASCT	24		41					Grade ≥ 3 infection, 12%; constipation, 5%; neuropathy, 5%
Cavo et al ⁴⁹ (thalidomide-dexamethasone, phase II, N = 71, median age, 56 years [range, 42-65 years])	4 × 4-week cycles: thalidomide 100-200 mg/d; dexamethasone 40 mg/d days 1-4, 9-12, 17-20 (all cycles) → ASCT	8	17	66					Grade ≥ 3 DVT, 16%; constipation, 14%; fatigue, 10%; infections, 7%; neuropathy, 6%
Weber et al ⁵⁰ (thalidomide-dexamethasone, N = 40)	3 × 4-week cycles: thalidomide 150-400 mg/d; dexamethasone 20 mg/d days 1-4, 9-12, 17-20 → ASCT	16		72				TTR, 6 months	Constitution, 14%; fatigue, 10%; rash/dry skin, 10%; numbness/tingling, 10%; edema, 35%; tremor, 30%
Rajkumar et al ⁵¹ (thalidomide-dexamethasone, phase II, N = 50, median age, 61 years [range, 35-78 years])	4-week cycles: thalidomide 200-400 mg/d; dexamethasone 40 mg/d days 1-4, 9-12, 17-20 (all cycles) → ASCT	0		64			No problems encountered with stem-cell collection		Grade ≥ 3 thrombocytopenia, 12%; constipation, 8%; rash, 6%
Macco et al ⁵² (thalidomide-dexamethasone, phase III, N = 100, mean age 55 years)	16 weeks: thalidomide 200 mg/d for 3 months; dexamethasone 40 mg/d days 1-4, weeks 1, 3, 5, 7, 9, 11 → ASCT		35		44				VIAE, 23%; peripheral neuropathy, 17%

(continued on following page)

Table 1. Doublet Therapy With Bortezomib, Thalidomide, or Lenalidomide Plus Dexamethasone in Front-Line Multiple Myeloma Treatment (continued)

Study/Design	Treatment	CR/nCR (%)	± VGPR (%)	ORR (CR + PR) (%)	Post-SC1 ± VGPR (%)	Post-SC1 ORR	Median CD34+ Cell Collection (x 10 ⁶ /kg)	Time to Event	Toxicity
Mello et al ²⁷ (VAD, N = 104, median age: 56 years)	1 × 4-week cycles: vincristine 0.4 mg/days 1-4, doxorubicin 0.5 mg/m ² /days 1-4, dexamethasone 10 mg/days 1-4 (all cycles) 15 18 cycles, 1-2 × ASCT		13		47				VTE/PE, 8%; peripheral neuropathy, 13%
Balkman et al ¹³ (Lacey et al) ²⁸ (lenalidomide + dexamethasone, N = 34, phase II, median age: 64 years [range, 32-78 years])	4 × 4-week cycles: lenalidomide 75 mg/days 1-21, dexamethasone 40 mg/days 1-4, 8-12, 17-20 (1 × ASCT)	18; non-ASCT, 24%	14%; non-ASCT, 43%	91			7.9		Grade ≥ 3: 66%—fatigue, 21%; neutropenia, 21%; anemia, 6%; lymphopenia, 6%; muscle weakness, 6%; pneumonia, 6%; skin rash, 13%; constipation, 6%

Abbreviations: CR, complete response; VGPR, very good partial response; DVT, deep vein thrombosis; ASCT, autologous stem-cell transplantation; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; nCR, near CR; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PE, pulmonary embolism; PFS, progression-free survival; PR, partial response; SCT, stem-cell transplantation; VAD, vincristine, doxorubicin, dexamethasone; PFTHEMA, Programa para el Estudio de la Toxicidad en Hemopatía Maligna; IFM, Intergroupe Francophone du Myélome; TTR, time to response; VU, venous thromboembolism; DCEP, dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide, and displatein.

²⁷Updated data presented at 2006 Annual Meeting of the American Society of Hematology.

²⁸Follow-up, 26.7 months.

¹³Updated data presented at 2007 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology.

[§]Response rates reported on an intent-to-treat basis, pre/post-transplantation status not indicated.

[†]Follow-up, 9 months.

[‡]Follow-up, 21 months.

4. taula

Study/Design	Regimen	CR/nCR (%)	> VGR (%)	ORR (CR + PR, %)	Post-SCT Δ VGR (%)	Post-SCT ORR (%)	Median CR3+ Cell Collection $\times 10^6/\text{kg}$	Time to Event	Toxicity
Oakeley et al. ¹⁰ (Pilot, phase II, N = 21, median age: 55 years [range, 37-66 years]) [†]	1 × 3-week cycles: bortezomib 1.3 mg/m ² days 1, 4, 8, 11; doxorubicin 40 mg days 1, 4, 8, 11; 15-18 (cycle 1); doxorubicin 0.9 mg/m ² days 1-4 (→ ASCT)	21/23	62	95	81 (CR, 43; nCR, 14)	95	3.75 (range, 1.6-10.4)	175, 28 months; 1 year OS, 100%; 2 year OS, 85%	Grade ≥ 3: infections, 10%; diarrhea, 14%; line infection, 14%; peripheral neuropathy, neurotoxicity, nausea/vomiting, postural hypotension, atrial fibrillation, and hyperglycemia, all 5%
Poppe et al. ^{95,100} (reduced dose II/III, phase II, N = 20, median age: 61 years [range, 34-65 years]) [†]	4 × 3-week cycles: bortezomib 1.0 mg/m ² days 1, 4, 8, 11; doxorubicin 40 mg days 1-4, 8-11, 15-18 (cycle 1); doxorubicin 9 mg/m ² days 1-4 (→ ASCT)	11/16	42	89	53 (CR, 37; nCR, 9)	89%	5 (range, 2.4-16)	175, 24 months; 1 year OS, 95%; 2 year OS, 73%	Grade ≥ 3: liver function test, 15%; psychiatric, 10%; fatigue, 10%; thrombocytopenia, 10%; and infection, all 5%
Jakubowicz et al. ¹⁰¹ (VAD, phase II, N = 40, median age: 61 years [range, 30-83 years]) [†]	6 × 3-week cycles: bortezomib 1.3 mg/m ² days 1, 4, 8, 11; liposomal doxorubicin 30 mg/m ² day 4; rituximab 400 mg day 4; and day after bortezomib (→ ASCT)	43	83	93	75 (CR/nCR, 65)	73	(range, 3.7-41.3)	US, 100%	Grade ≥ 3: fatigue, 10%; pneumonia/infections, 8%; thrombocytopenia, DVT/PE, and hand-foot syndrome, all 5%
Oikawa et al. ¹⁰² (bortezomib-liposomal doxorubicin, CALGB 10301, phase II, N = 29) [†]	8 × 3-week cycles: bortezomib 1.3 mg/m ² days 1, 4, 8, 11; liposomal doxorubicin 30 mg/m ² day 4 (→ ASCT)	28		70		13.6 (range, 11.2-15.6)			Grade ≥ 3: neutropenia, 18%; fatigue, 10%; thrombocytopenia, 14%; sensory neuropathy, 13%; lymphocytopenia, 13%; anemia, 9%; hand-foot syndrome, 9%; syncope, 9%; motor neuropathy, 9%; dehydration, rash, weight loss, hypotension, diarrhea, nausea, infection, and dyspnea, all 5%
Goldschmidt et al. ¹⁰³ (TAD, HDVON, SORAMES-1193, phase III, N = 406, including VAD component arm)	4-week cycles: thalidomide 200/400 mg, rituximab 9 mg/m ² days 1-4; doxorubicin 40 mg days 1, 4, 9, 12, 17, 21 (→ ASCT)	7		80	CR, 19	91			DVT, 8% (without LMWH prophylaxis)
Goldschmidt et al. ¹⁰¹ (VAD)	3 × 4-week cycles; (→ ASCT)	3		83	CR, 13	88			
Hassan et al. ¹⁰⁴ (T-DVT, phase II, N = 40, median age: 59 years [range, 53-67 years]) [†]	≥ 6 × 4-week cycles: thalidomide 50-400 mg/d, vincristine 2 mg, day 1; liposomal doxorubicin 40 mg/m ² , day 1; doxorubicin 40 mg, days 1-4	36	48	83				PFS, 26.2 months; OS, not reached	Grade ≥ 3: neuropathy, 22%; neutropenia, 14%; pneumonia, 12%; hand-foot syndrome, 8%; fatigue, 6%; thrombocytopenia, 5% (in 100 patients with newly diagnosed and relapsed/refractory myeloma)
Zervas et al. ¹⁰⁵ (T-DVT, Greek Myeloma Study Group, phase III, N = 200, including comparator arm) [†]	4 × 4-week cycles: vincristine 2 mg day 1; liposomal doxorubicin 40 mg/m ² day 1; doxorubicin 40 mg days 1-4, 15-18 (cycle 1); thalidomide 200 mg/d (→ ASCT)			81					Constipation, 61%; dizziness/somnolence, 54%; peripheral neuropathy, 46%; neutropenia, 10%; skin rash, 10%; thrombocytopenia, DVT, and edema, all 10%; infections, 5%; hand-foot syndrome, 5%
Zervas et al. ¹⁰⁶ (DVT)	As above, without thalidomide			66					Peripheral neuropathy, 14%; neutropenia, 13%; constipation, 10%; thrombocytopenia 9%; infections 8%; hand-foot syndrome, 8%; mucositis, 5%
Zervas et al. ¹⁰⁷ (T-DVT, Greek Myeloma Study Group, phase II, N = 39, median age: 66 years [range, 13-75 years]) [†]	As above, but 4 × 4-week cycles (→ ASCT)	CR, 10		74		4 (range, 2.3-8.3)		22-month EFS, 55%; 22-month OS, 74%	Grade ≥ 3: neutropenic infection, 13%; neutropenia, 15%; thrombocytopenia, 15%; constipation, 10%; DVT, 10%; infection without neutropenia, 5%; mucositis, 5%; rash, 5%

5. taulan, berriz, —Bensingeren berrikuspenetik hartua— 9 lanen emaitzak jasotzen dira; horietatik 3 bortezomib edo talidomida VAD moduko eskematan sartzen dituzten saia-kuntza ausazkotuak dira.

Table 2. Bortezomib and Thalidomide in VAD-Like Regimens and Combinations With Doxorubicin/Liposomal Doxorubicin in Front-Line Multiple Myeloma Treatment (continued)

Study/Design ^a	Regimen	CR/CR (%) ± VGPR (%)	ORR (CR + PR, %)	Post-SC1 > VGPR (%)	Post-SC1 ORR (%)	Median CRd1 Cell Collection (x 10 ⁶ /kg)	Time to event	Toxicity ^b
Barlogie et al. ¹⁰⁰ Shoenberger et al. ¹⁰¹ (total therapy 2 + thalidomide; phase II) N = 323#	Thalidomide 100 mg/d cycle 1, VAD; cycle 2, DCFP; cycle 3, CAD; cycle 4, DCEP (= ASCT)				CR, 62		6-year EFS: 40%; 6-year OS, 58%; progression-free survival: OS, 4.3 months	Grade ≥ 3: neutropenia 50%; thrombocytopenia, 24%; peripheral neuropathy 19%; fever, 10%; syncope, 5%; bowel obstruction, 3% (induction therapy only)
Barlogie et al. ¹⁰² Shoenberger et al. ¹⁰¹ (without thalidomide; N = 345)	As above, without thalidomide				CR, 43		6-year EFS, 38%; 6-year OS, 50%; progression-free survival: OS, 5.3 months	Grade ≥ 3: neutropenia, 66%; thrombocytopenia, 12%; peripheral neuropathy 13%; bowel obstruction, 6% (induction therapy only)

NOTE: No data were available on lenalidomide in these regimens in the front-line setting.

Abbreviations: ASCT, autologous stem cell transplantation; CAI CR, Cancer and Leukemia Group B, CR, complete response; DCFP, doxorubicin, cyclophosphamide, and cisplatin; DVI, deep-vein thrombosis; EFS, event-free survival; HOVON, Hemato-Oncology Cooperative Group; GMMG-HD1, Göttingen Myeloma Multicenter Group; LMWH, low molecular weight heparin; nCR, near CR; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PAD, bortezomib, doxorubicin, and dexamethasone; PE, pulmonary embolism; PFS, progression-free survival; PR, partial response; SAL, serious adverse event; SC1, stem-cell transplantation; TAD, thalidomide, doxorubicin, and dexamethasone; T-DVd, thalidomide, liposomal doxorubicin, vincristine, and dexamethasone; VAD, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone; VDD, bortezomib, liposomal doxorubicin, and dexamethasone; VGPR, very good partial response.

^aUpdated data presented at the 2007 International Myeloma Workshop.

^bUpdated data presented at 2006 Annual Meeting of the American Society of Hematology.

#Follow-up, 15.7 months.

\$1 follow-up, 10 months.

†1 follow-up, 50 months.

‡Follow-up, 10 months.

#Follow-up, 53 months.

5. taula

Lehen ikerketa ausazkotua 406 pazientez osatutako talde batean GHTaren aurretik TAD (talidomida vincristinaren ordean) VADEkin konparatu zuen talde aleman bati dagokio (15). Erantzunen tasa globala eta sendatze osoa (SO) % 80 eta % 7koak izan ziren TADEkin, hurrenez hurren, VAD taldean % 63 eta % 3koak izan ziren bitartean. Transplantearen ostean, aldeak ez ziren hain nabarmenak izan: % 91 eta % 19 TADEkin, eta % 88 eta % 13 VADEkin.

Mielomaren Greziako Taldeak vinkristina, doxorubizina liposomala eta dexametasonaren konbinazioari talidomida gehitzeak zekarren eraginkortasuna 200 pazientetan baloratu zuen: erantzun-tasa globala % 66koa izan zen talidomidarik gabe eta % 81ekoa talidomida-rekin; horrek, ondorioz, toxikotasuna gehitzea ekarri zuen (16).

Arkansas-eko taldeak bere "Total therapy II" izeneko eskemari talidomida gehitzearen eraginkortasuna aztertu zuen (17). Hiru faseko tratamendua (indukzioa aurrea, autotransplante bikoitzeko finkatze-aldia ondoren eta mantentze-tratamendua bukatzeko) egin bitartean talidomida gehitu zen. Sendatze osoen (SO) tasa handiagoa izan zen talidomida-rekin (% 62 vs % 43) eta gaixotasunik gabeko biziraupena (GGB) ere nabarmen hobea izan zen (% 48 vs % 38), baina biziraupenean ez zen alderik antzeman. Talidomida erretiratu egin behar izan zen 2 urtera pazienteen % 30ean eta 4 urtera gaixoen % 60an. TBSen tasa % 17tik % 30era igo zen indukzioan ($p < 0,001$) eta ez zen murriztu dosi baxuko heparina erabili arren. Bradikardia sinusalak eragindako sinkopeak talidomida hartzen zuten pazienteen % 12an gertatu ziren, eta kontrol-taldean % 4an besterik ez. Dardarak, polineuropatia eta hesteetako buxadura ere nabarmen usuagoak izan ziren talidomida hartzen zuten pazienteen taldean. Adinak eragin oso argia izan zuen polineuropatia periferikoaren agerpenean: 65 urtetik gorako pazienteen % 41ek izan zuten, kontrol-taldean % 17 besterik izan ez ziren bitartean ($p < 0,001$). Heriotza-tasa antzekoa izan zen bi taldeetan.

Erantzunen tasa eta gaixoberritzeen osteko biziraupena handiagoak izan ziren talidomidarik hartu ez zuen taldean.

6. taulan –*Bensingeren* berrikuspeneko 3. taula (13)– gaixoei bortezomib, talidomida, eta dexametasona beste zitostatiko batzuekin edo gabe eman zieten 4 lan, eta bortezomib, dexametasona eta lenalidomida emandako lan bat biltzen dira. Emaitzak oso onak dira, toxikotasunik gabekoak ez izan arren eta ikerketak ausazkotuak ez diren arren.

Table 3. Therapy With Combinations Containing Bortezomib and Thalidomide or Lenalidomide in Front-Line Multiple Myeloma Treatment

Study	Regimen	CR/nCR (%)	VGPR (%)	ORR (CR + VGPR, %)	Post-SCT (%)	Post-SCT + VGPR (%)	Post-SCT ORR (%)	Median CD34+ Cell Collection (× 10 ⁶ /kg)	Time to Event	Toxicity
Wang et al ¹⁰	(VTD, N = 38; median age: 61 years)	1.8 × 4-week cycles: bortezomib 1.3 mg/m ² days 1, 4, 8, 11; melphalan 100–200 mg/d; dexamethasone 20 mg/m ² days 1–3, 9–12, 17–20 (× ASCT)		CR, 16	87	37	85			Grade 3–5: myelosuppression, 11%; neuropathy, 5%; DVT/PE, 5%
Rodriguez et al ¹⁹	(VTD + VICE, phase I, N = 12; median age: 58 years [range, 12–70 years])	2 × 8-week cycles: bortezomib 0.7–1.3 mg/m ² days 1, 4, 8, 11; dexamethasone 40 mg days 1–4; thalidomide 100–200 mg days 1–8; cisplatin 10 mg/m ² days 1–4; doxorubicin 10 mg/m ² days 1–4; cyclophosphamide 400 mg/m ² days 1–4; rituximab 40 mg/m ² days 1–4 (× ASCT)		17 CR, 81	83	75 (CR, 25; nCR, 50)	100	8.21		Grade 3–5: neutropenia, 100%; thrombocytopenia, 18%; anemia, 42%; neuropathic fever, 25%; infection, 26%; thrombosis, 1%; hyperglycemia, 17%; syncope, 8%
Barlogie et al ¹³	(TT3 incorporating VTD PACE, phase II, N = 303; median age: 59 years, age ≤ 65 years 28%)	2 × 4-week cycles: bortezomib 1.0 mg/m ² days 1, 4, 8, 11; dexamethasone 40 mg; thalidomide 200 mg; cisplatin 10 mg/m ² ; doxorubicin 10 mg/m ² ; cyclophosphamide 400 mg/m ² ; rituximab 40 mg/m ² ; all days 1–7 cycle 1A; days 1–4 cycle 2, × ASCT		28 OR		85–100		29 (range, 2–120), 87% collected at least 20	2-year EFS: 81%; 2-year OS: 86%	Grade 3–5: peripheral neuropathy, 14%; thrombocytopenia, 11%; constipation, 8% (induction only)
Richardson et al ¹⁴	B × 3-week cycles: bortezomib 1.0/1.3 mg/m ² days 1, 4, 8, 11; dexamethasone 20/40 mg days 1, 2, 4, 6, 8, 9, 11, 12; lenalidomide 15/25 mg days 1–4 (× ASCT)	20		87						Grade 4: thrombocytopenia, (5%); grade 3: hypophosphatemia, infections, and elevated ALT. All T, all 14%: anemia and prolonged QTc interval, all 9%; diarrhea, DVT, elevated creatinine, hemolytic anemia, hyperglycemia, stomatitis, mental status changes, and thrombocytopenia, all 5%

Abbreviations: ASCT, autologous stem cell transplantation; CR, complete response; DVT, deep vein thrombosis; EFS, event-free survival; nCR, near CR; PE, pulmonary embolism; PR, partial response; Q10t, overall response rate; OS, overall survival; SCT, stem cell transplantation; TT3, Total Therapy 3; VTD PACE, bortezomib, dexamethasone, thalidomide, cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide, and rituximab; VTD, bortezomib, thalidomide, and dexamethasone; VGPR, very good partial response.

¹⁰ Follow-up, 20 months.

¹⁹ Updated data presented at the 2007 International Myeloma Workshop.

6. taula

J San Miguelek talidomidarekin eta gabe egindako hiru ikerketa ausazkotu biltzen ditu taula batean (ikus 7. taula) duela gutxi argitaratutako berrikuspen batean (18). Aurreneko biak aipatuak izan dira arestian (3) (16). Horietan guztietan talidomida gehitzeak hobetzea dakar.

Table 1. Response Obtained With Induction Treatments Based on Novel Agents for Standard Risk and Transplant Candidate Patients

Regimen	No. of Patients	Response (%)	
		PR or Better	CR + nCR
Thal and Dex v Dex ⁷	470	63 v 46	7.7 v 2.6
Thal and Dex v VAD ¹¹	200	65 v 47	
TAD v VAD ⁵	400	80 v 63	7 v 3
Thal + VAD v VAD ⁸	230	81 v 66	
Bortezomib and Dex v VAD ⁷	161	80 v 63	21 v 8
Bortezomib and TD v TD ⁹	256	93 v 80	36 v 9
Bortezomib and Dex ²	40	60	13
Bortezomib and Dex ¹⁰	10	65	13
Bortezomib, Dex, and Dox ¹²	41	95	24
Bortezomib, Dex, and doxil ¹³	36	89	32
Bortezomib and doxil ¹¹	63	79	28
Bortezomib, Dex, and Thal ¹⁴	38	92	18
Len and Dex ¹⁵	34	91	18

Abbreviations: PR, partial response; CR, complete response; nCR, near CR (positive immunofixation but negative electrophoresis); Thal, thalidomide; Dox, dexamethasone; VAD, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone; TAD, thalidomide, doxorubicin, and dexamethasone; TD, thalidomide and dexamethasone; Dex, doxorubicin; Len, lenalidomide.

7. taula

Velcade konbinazioei dagokienez, aurreko berrikuspenak jadanik aipatutako *Harousseaturen* ikerketa ausazkotua (14) eta velcade/talidomida/dexametasona (19) talidomida/dexametasonarekin konparatuz egindako beste ikerketa ausazkotu bat jasotzen ditu; hiru botika erabiltzen dituen ikerketak emaitza hobeak lortzen ditu. Paziente kopuru txikiagoko eta ausazkotu gabeko beste hainbat ikerketa ere aipatzen ditu.

San Miguelek dio (18) VAD aukeraren ordez konbinazio berriak erabili behar liratekeela, eta horietatik talidomida/dexametasona konbinazioa seguruenik ez da izango onena.

Bukatzeko, 8. eta 9. tauletan ausazkotutako lanen emaitzak konparatu ditut. 8. taulak tratamendu berrien emaitzak jasotzen ditu eta 9. taulak, berriz, transplante osteko emaitzak. Konparazioak zail samarrak gertatzen dira, erantzun-irizpideak diferentek direlako lan betetik bestera, datu demografikoak ez direlako osoak ikerketa-lan gehienetan eta pazienteen jarraipeneko datuak ez direlako ematen kasurik gehientsuenetan.

Autorea	Erantzun-irizpideak	Kopurua	Tratamendua	Adina	D - S %	Creat >2	Ia SO %	SO %	SP %	OSPO %
Cavo (7)	EBMT + MBRP	200	T/Dexa VAD	54 54	II+III 88 II+III 88	-	3 &* 5	10 &* 8	57 &* 38	6 &* 1
Rajkumar (3)	ECOG	207	T/Dexa Dexa	65 65	-	% 3 % 7	-	4 0	62 & 41	-
Macro (6)	-	204	T/Dexa VAD	55 56	III 88 III 85	% 0	-	-	-	34& 12
Harousseau (14)	IFM	208	V/Dexa VAD	-	-	-	22 9	&	>89 >71	>50& >24
Goldschmidt (15)	-	406	T/AD VAD	-	-	-	-	7 3	73 & 60	-
Zervas (16)	EBMT	160	T/DoVD DoVD	-	-	-	-	81 & 66	-	-
Cavo (19)	EBMT	187	VeTD TD	-	-	-	38 7	&	-	60& 25
Lokhorst (20)	EBMT	402	T/AD VAD	57 56	III 82 III 81	13 14	-	72 & 64	-	-

8. taula.- OSPO: oso sendatze partzial ona; A:adriamizina; D: dexametasona; Do: doxil; T: talidomida; V: vinkristina; Ve: velcade; &: esangura estatistikoa. &*: erantzun-tasa globalaren esangura estatistikoa.

Autorea	Kopurua	Tratamendua	SP %	OSPO %	Ia SO %	SO %
Macro (6)	204	T/Dexa VAD	-	44 42	-	-
Harousseau (14)	208	Ve/Dexa VAD	>87 >88	>66 & >50	38 28	-
Goldschmidt (15)	406	TAD VAD	72 75	-	-	19 13
Lokhorst (20)	402	TAD VAD	13 14	49 & (+RC) 32	-	16 11
Barlogie (17)	668	TT/T TT	-	-	-	62 & 43

9. taula.- OSPO: oso sendatze partzial ona; A:adriamizina; D: dexametasona; T: talidomida; TT: "total therapy"; V: vinkristina; Ve: velcade; &: esangura estatistikoa.

KONKLUSIOAK ETA OHARRAK.-

- Ikerketak konparatzeko zailtasunak
 - Erantzuna baloratzeko irizpide diferenteak
 - Datu demografikoak ez dira nahikoak
 - Inklusioko irizpide batzuetan absentsiak
- Talidomida edo velcade gehitzeak erantzunak gehitzen ditu
- Eraginkortasuna txikiagoa da GHT ostean
- Seguruenik velcade hobea da talidomida baino GHT ostean
- Oraindik ez dago biziraupenari buruzko emaitzarik (TTIIIren kasuan izan ezik)
- Harousseau-ren eskema (14) da agian etorkizunean emaitzarik onenak eman ditzakeena

4. GHTarekin AREAGOTZE-TRATAMENDURIK HARTUKO EZ DUTEN PAZIENTEEN TRATAMENDUA

Palumbok, 2006an, melfalan/prednisona konbinazio klasikoa, batetik, eta tratamenduaren hasieratik gaixoberritzea edo progresioa gertatu arte 100 mg/eguneko dosian talidomida gehituz egindako eskema bera, bestetik, konparatu zituen (21). Talidomida hartu zuten pazienteen erantzun-tasa modu esanguratsuan igo zen beste pazienteekiko: % 76 SO+SP, % 47,6arekin konparatuz (% 15,5 SO vs % 2,4) 18 eta 15 hilabeteko batez besteko jarraipenaren ondoren, GGB % 54koa izan zen melfalan/prednisona/talidomidarekin eta % 27koa melfalan/prednisonarekin.

3 urtera biziraupen globala % 80koa izan zen MPTrekin eta % 64koa MPrekin (p: 0,19) 3-4 mailako albo-ondorioak % 48koak izan ziren talidomida erabili zenean eta % 25ekoak botika hori gabe. Enoxaparina gehitzeak % 20tik % 3ra jaitsi zuen tronbosi benoso sakonaren (TBS) tasa. Talidomidarekiko tratamenduaren batez besteko iraupena 8 hilabetekoa izan zen.

Aldizkari berean, 2007. urtean, talde frantziarrak beste konparazio bat egin zuen: melfalan/prednisona eskema, batetik, eskema bera melfalan/prednisonako hamabi zikloetan 400 mg/egun talidomida gehituz, bestetik, eta bi VAD ziklo, mobilizazioa eta OPZG aferezia eta melfalanekiko bi areagotze (100 mg/m²-ko dosian) barne hartzen zituen hirugarren lerro bat, azkenik (22). SO tasa % 2koa izan zen MPrekin, % 13koa MPTrekin eta % 18koa melfalan 100ekiko 2 areagotzeren ostean, eta OSPO+SP tasak % 7, % 47 eta % 43koak, hurrenez hurren. 51,2 hileko batez besteko jarraipena egin ondoren, biziraupen-medianak ondorengoak izan ziren hiru taldeentzat: 33,2 hil (MP), 51,6 hil (MPT) eta 38,3 hil (Mel 100 x2). Biziraupena nabarmen hobea izan zen MPTrekin beste tratamenduekin baino.

Talidomidarekiko tratamenduaren batez besteko iraupena 11 hilabetekoa izan zen. Talidomida hartu zuten pazienteen % 45ek garaia baino lehenago utzi zuten tratamendua bere toxikotasunagatik. 3. mailako edo goragoko toxikotasun estrahematologikoa gertatu zen MP hartu zuten gaixoen % 16an, MPT hartutakoen % 42an eta MEL-100 bikoitza hartutakoen % 58an.

MV Mateosek 2006an argitaratu zituen adinean aurrera zihoazen 60 pazienterekin melfalan, prednisona eta bortezomib erabiliz egindako tratamenduaren emaitzak (8 dosi zikloko aurreneko lauetan eta 4 dosi zikloko hurrengo bostetan) (23) SO tasa % 32koa izan zen (EBMTren erantzun-irizpideen arabera) eta SO+SP tasa, berriaz, % 89koa. 16 hileko batez besteko jarraipenarekin, GGB % 83koa izan zen eta 2 urtera proiektatutako biziraupena, aldiz, % 86koa. Pazienteen % 23an bortezomib-dosia gutxitu egin zen eta % 13an emateari utzi egin zitzaion. Toxikotasun digestiboa eta neurologikoa (polineuropatia) izan ziren toxikotasun estrahematologiko nagusiak.

Oraintsu eguneratu dira aurreko azterketaren jarraipenari dagozkion emaitzak (24). 26 hileko batzez besteko jarraipenaren ondotik, progresiorainoko eta GGBrainoko denbora-medianak 20 eta 25 hilekoak dira, hurrenez hurren, eta 3 urtera proiektatutako biziraupena, aldiz, % 85ekoa.

NCNNren gida amerikarrak (25) melfalan/prednisona/talidomida eskema erabiltzea gomendatzen du paziente talde horretan, talde frantziarraren emaitzetan oinarrituz (22)

Reeceren berrikuspenak ez du lehendik aipatuarekiko datu berririk eranstean (8). Bere iritzian, talde frantziarraren emaitzak ikusita, adinean aurrera doazen pertsonetan melfalanekin 100 g/m²-ko dosian egindako areagotzearen eraginkortasuna zalantzan jar daiteke.

2007ko ASHko bileratik irten zen heziketa-programan ere *Fonseca*ren iritziz talde frantziarraren melfalan/prednisona/talidomida konbinazioa litzateke tratamendu estandarra paziente talde horretan (2).

Kylek oraintsu egindako berrikuspenean (12) aurreko hiru azterketak aipatzen ditu eta baita emaitza oso onak lortutako *Palumboren* beste lan bat ere, eta bertan melfalan, prednisona eta lenalidomida konbinatzen ziren (26). Berak dioenez, gaur egun lankidetzaz-azterketa bat ari dira egiten ECOGen melfalan/prednisona/talidomida eta melfalan/prednisona/lenalidomida konbinazioak erabiliz.

2007ko ASHren bileran aurkeztu ziren melfalan/prednisona/bortezomib konbinazioa *Mateosen* eskemarekin batera eta melfalan/prednisona eskema klasikoaren arteko lankidetzako ikerketa ausazkotu zabal baten emaitzak (27). Ausazko pazienteen kopurua 682koa izan zen guztira, eta horien batez besteko adina 71 urtekoa. SO tasa % 30ekoa izan zen MPVrekin, eta % 40koa MPrekin. SP tasa eta erantzun globalen tasa % 40koa vs % 31koa, eta %71koa vs % 35ekoa izan ziren, hurrenez hurren.

16,2 hileko batez besteko jarraipenaren ondotik, diferentzia estatistikoki esanguratsuak gertatu ziren MPV eskemaren alde, progresioa bitarterainoko denboran, eta GGBn eta biziraupenean.

10. eta 11. tauletan lan desberdinen arteko emaitzak konparatu ditut, aurreko ataleko tauletan aipatutako zailtasun berekin.

Autorea	Kopurua	Tratamendua	Adina	D - S III. estadioa %	NPI % 3	Creat> % 2
Palumbo (21)	255	MPT MP	72 72	58% 59%	- -	11 12
Mateos (23) (24)	60	MPVe	75	-	17	0
Facon (22)	447	MPT MEL100 MP	65-75	90 94 91	29 35 30	9 13 7
Palumbo (26)	53	MPL	71	32	-	0
San Miguel (27)	682	MPVe MP	71 71	- -	35 34	6 (ac<30) 5 (ac<30)

10. taula.- D-S: Durie eta Salmon; L: lenalidomida; M: melfalan; P: prednisona; T: talidomida; Ve: velcade; NPI: nazioarteko pronostiko-indizea

Autorea	Tratamendua	SP %	OSPO %	Ia SO %	SO %	GGB (2 urte)	B (3 urte)	BBJ (hilak)
Palumbo (21)	MPT MP	60,4 45,2	- -	12,4 4,8	15 2,4	54 & 27	80 64	16
Mateos (23) (24)	MPVe	45	-	11	32	58	85	26
Facon (22)	MPT MF100 MP	>75 >65 >35	>47 >43 >7	- - -	13 18 2	60 & 40 37	68 & 50 48	51,5
Palumbo (26)	MPL	39	26,8	-	17	80	88	14,6
San Miguel (27)	MPVe MP	40 31	10 5	- -	30 4	- -	89& 69	16,3

11. taula.- L: lenalidomida; M: melfalan; OSPO: oso sendatze partzial ona; BBM: batez besteko jarraipena; P: prednisona; B: biziraupena; GGB: gaixotasunik gabeko biziraupena; T: talidomida; Ve: velcade; &: esangura estatistikoa.

Paziente talde honetan eraginkortasunik handiena erakutsi duten hiru eskemen ezaugarriak, albo-ondorioak eta toxikotasuna konparatu ditut 12. taulan.

	S. Miguel(27)	Palumbo(21)	Facon(22)
Konplexutasuna	xxx	x	x
Iraupena (hilak)	54 aste	24 aste	72 aste
Tronbositia	% 1	% 12, % 3	% 12
Polineuropatia	% 14	% 8	% 6
Pneumonia	% 7	% 5	% 7
Idorreria	% 1	% 6	% 10
Beherakoak	% 8	no	no
Tratam. ez dute amait.	% 15	% 17/ % 9	-
Hilkortasun toxikoa	-	% 8	0
Talidomidaren iraupe.	-	8 hilabete	11 hilabete

12. taula

Ikus daitekeen bezala, *Palumbo* eta *Faconen* eskemak sinpleagoak dira *San Miguelen* eske-
ma baino; tronbosiaren intzidentzia handiagoa da talidomida erabiltzen denean (enoxapa-
rinak murriztu egiten baitu intzidentzia hori), polineuropatia usuagoa da velcaderekin, ido-
rria talidomidarekin agertzen da eta beherakoak, berriz, velcaderekin.

OHARRAK ETA KONKLUSIOAK

- Emaitez nabarmen egiten dute hobera MPri talidomida edo velcade gehituz gero.
- SO tasa handiagoa MPVe-rekin.
- Jarraipena balora daiteke MPTrekin.
- Antzeko emaitzak biziraupenari (B) dagokionez.
- MPTrekin tratatutako pazienteen serieetan giltzurrun-gutxiagotasuna dute kasu gehiago ikusten dira.

5. GHTArekin AREAGOTZEKO TRATAMENDUAK MIELOMA ANIZKOITZEAN

Berrikuntza gutxi izan dira atal honetan. Bada kontuan hartzeko moduko gauza interesgarri bat: IFM talde frantziarraren melfalan/prednisona/talidomida konbinazioak, lehen aipatutako 100 mg/m²-ko melfalanekiko transplante bikoitzaren aldean (22) erakusten duen nagusitasuna.

GHTArekin egindako areagotze-tratamenduak 1. mailako gomendioa izaten jarraitzen du (adostasun uniformea eta ebidentzia-maila altua) NCCNren gidarentzat (25) Hasierako tratamenduari erantzuten ez dioten edo aurrera egiten ez duten pazienteen kasuan indikazioari eutsi egiten dio gida horrek. Era berean, bigarren GHTA baten indikazioari eusten dio, baina aurreneko transplantearen ondotik SP izaten duten pazienteetan soilik.

Attalek 2007an (28) gogorarazi zuen melfalana 200 mg/m²-ko dosian erabiltzea emaitza hobekin lotu izan dela beti, eta biziraupena handiagoa izaten dela erradioterapiarekin edo busulfan-ekin baino.

GHTAren emaitzetan eragina izan zuten faktore pronostikoei dagokienez, 2007ko ikerketa bat aipatzen du; bertan, 700 bat pazienteren aldagai anitzeko analisi batek t(4;14), del(17p) eta beta-2-mikroglobulinaren tasa altua identifikatu ziren faktore pronostiko negatibo eta independente moduan (29). Horrez gain, 200 mg/m²-ko melfalan tratamenduari bortezomib gehituz egokitze proposamena ere askoz hobea izan daitekeela dio.

Faconen emaitzak komentatu ondoren (22), 65 urtetik gorako pazienteetan GHTA ez erabiltzea gomendatzen du.

J San Miguelek, berriz, oraintsu egindako berrikuspenean (18) GHTAren indikazioari eutsi egiten dio tratamendu berriak egin ondoren, elkar osagarritzat jotzen baititu.

Kylek ere ez du berritasunik aipatzen GHTAren indikazioan (12)

Bensingerek bere aldetik dio medikazio berriekin tratamendu batzuek hobetu egin ditza ketela GHTAren emaitzak eta agian, batzuek beste batzuek baino hobeto. Zera dio gainera, hasierako tratamenduekin SO lortzen duten pazienteek, agian, ez dutela GHTArekin areagotze-tratamendurik hartu beharko. Bide horretatik, SO lortzeak biziraupena gehitzen duela dio, sendatze hori zein unetan lortzen den albo batera utzita, atzera-begirako azterketek erakusten dutenez behintzat.

6. TRANSPLANTE ALOGENIKOA MIELOMA ANIZKOITZEAN

NCCNren gida amerikarrak onartzen du transplante alogenikoak egiteko aukera, erreskateko tratamendu bezala GHTAren ostean aurreranzko pausoa ematen duten pazienteetan, saiakuntza klinikoen barruan betiere (25).

2006an Mielomaren Frantziako Taldeak lan ausazkotu interesgarri bat argitaratu zuen transplante alogenikoaren eraginkortasuna baloratzeko. Lan horren arabera, VAD eta MEL-200 tratamendua hartu zuten eta beren diagnostikoan beta-2-mikroglobulinaren tasa altua

eta FISH bidezko del(13q14) bat zuten pazienteak ausaz banatzen ziren: edo bigarren GHTA bat hartu MEL-200ekin, edo transplante alogenikoa bestela, 125 mg/m² fludarabina eta 4 mg/kg busulfanekin (30).

Pazienteen kopurua 284koa izan zen, guztira, eta tratamendu-xedearen araberako analisia egin ondoren, ez zen alderik egon talde batetik bestera. 24 hileko batez besteko jarraipena-rekin, batez besteko GGBak 35 eta 31,7 hilekoak izan ziren, eta autotransplante bikoitzeko taldeak biziraupenerako joera handiagoa izan zuen (47,2 hilabete vs 35 hilabete, p=0,07).

Aurreko lanak ez bezala, duela gutxi argitaratu den lan italiar batek emaitza hobekak lortu ditu transplante alogenoarentzat (31). Ikerketa honetan transplante alogenoaren eraginkortasuna paziente guztietan baloratu zen, ez aurrekoan bezala.

7. MANTENTZEKO TRATAMENDUA

Mantentze-tratamenduan talidomida erabiltzea izan da alor honetan gertatutako berri-tasun nagusia.

Talde frantziarrak pazienteak ausaz banatu zituen GHTA bikoitzaren ostean, eta batzuen mantentzea talidomida eta pamidronatoarekin egiten zen bitartean, beste batzuenak soilik pamidronatoarekin (32). Talidomidaren taldean GGB eta biziraupena gehitu egiten zirela frogatu zuten emaitzek, baina hala ere botikaren toxikotasun neurologikoaren ondorioz arazoak izan zituzten.

Lehenago ere aipatu dugun Barlogieren azterketan (17), terapia osoak irausten zuen bitartean talidomida eransteak erantzunak eta GGB gehitzen zituen; ez, ordea, biziraupen globala.

San Miguelen iritziz (18) talidomidarekin egindako mantentze-tratamendua GHTAren oste-an SORik ez duten pazienteetan soilik legoke justifikatua. Talidomida eranstea ez balitz erantzunik sortuko, ez litzateke logikoa izango urtebetez mantentzea, dituen toxikotasun-arazoengatik eta erresistentziak sortzeko arriskuagatik.

Azkenik, 13. eta 14. tauletan ikerketa-lan desberdinen inklusio-irizpideak bildu ditut.

Aipamen-zk.	Inklusio-irizpideak
3	Hb:>7g. Plaketak>50.000. Granulozitoak:>1000. Kreat<3. Jariatzaileak
4	Hb:>8. Plaketak>100.000. Granulozitoak:1500. Kreat.<2,5. Jariatzaileak.
5	Hb:>8.Granulozitoak>500. Plaketak>50.000 (30.000). Kreat. argitzea>20. Kate arin askeak neurtzen dira.
9	Granulozitoak>1000. Plaketak>100.000.Ekokardiograma: FE>50%.
10	Granulozitoak>1000. Plaketak>30.000 Jariatzaileak. Kreat.>2,2.
6,14 15,16 19,20 27	Zehaztu gabeak. (Komunikazioak)

13. taula

Aipamen-zk.	Inklusio-irizpideak
17,21,22	Giltzurruneko gutxiegitasuna duten pazienteak hartzen dituzte. "17" aipamenak hemodialisiako pazienteak hartzen ditu. "22" aipamenak, berriz, kreatinina <5 dutenak.
23, 24	Hb.: >8grs. Granulozitoak>1000. Kreatinina<2. Kaltzioa<14. Jariatzaileak.
26	Granulozitoak:1.500. Plaketak: 75.000. Kaltzioa<14. Jariatzaileak. Kreatinina-argitzea >20.

14. taula

MIELOMA ANIZKOITZA. 2008ko PROTOKOLOA

EBMT erakundeak 2006an aldatutako irizpideak erabiliko ditugu diagnostikoa, erantzunaren balorazioa eta jarraipena egiteko (33).

Tratamendu sistemikoa eskatzen duen mieloma anizkoitzaren diagnostiko-irizpideak:

Serumean eta/edo gernuan M osagai bat ^(a) agertzea, gehi hezur-muinean zelula klonalak eta/edo plasmazitoma klonal dokumentatua.

GEHI honako hauetako bi edo gehiago: ^(b)

- Kaltzio serikoa igotzea (>11,5 mg/dL) (>2,65 mmol/l)
- Giltzurrun-gutxiegitasuna (kreatinina >2mg/dL) (>177 μmol/l)
- Anemia (hemoglobina < 10gr/dl edo balio normala baino 2 g/dl gutxiago) (*hemoglobina <12,5 mmol/l edo balio normala baino 1,25 mmol/l gutxiago*)
- Hezurretako erasana (lesioi litikoak edo osteopenia)

^(a) M osagaia antzemateko modukoa ez duten pazienteetan, serumean FLC (kate arin askeen) ratio anormalak beste irizpidea ordeztu dezake.

- Ez serumean eta ezta gernuan ere M osagairik ez duten pazienteetan, beren serumeko FLC ratioa normala bada, hezur-muinak zelula plasmatikoko klonalen % 10 edo gehiago izan beharko du. Kasu horiek Mieloma ez-jariatzaile bezala etiketatuko dira.
- Biopsia bidez frogatutako amiloidosia eta/edo kate arinen pilaketa sistematikoagatik (LCDD) gaixotasuna duten pazienteak, aldiz, "amiloidosi dokumentatuarekiko mieloma" edo "LCDD dokumentatuarekiko mieloma" bezala sailkatu behar dira, zelula plasmatikoen % 30 edo gehiago eta/edo mielomarekin lotutako hezurretako erasana baldin badaukate, hurrenez hurren.

^(b) Azpiko zelula plasmatikoen trastornoari egotzi behar zaizkio.

Sendatze Osoa eta bestelako erantzun-kategoriak

Erantzunaren azpikategoria	Erantzuteko irizpideak ^(a)
SOz (SO zehatza)	SO behean definitu bezala gehi : - FLC ratio normala eta - Hezur-muinean zelula klonalik ez egotea ^(b) - immunohistokimika edo immunofluoreszentzia bidez ^(c)
SO	- Immunofinkapen negatiboa serumean eta gernuan eta - Ehun bigunetako edozein plasmazitoma desagertzea eta $\leq$ % 5 zelula plasmatico egotea hezur-muinean ^(b)
VGPR (OSPO)	- Serumeko eta gernuko M proteina immunofinkapen bidez detektatzeko modukoa, baina ez elektroferesi bidez edo - % 90eko edo gehiagoko murrizketa serumeko M proteinan gehi gernuko M proteina < 100 mg/24 h.
SP	- Serumeko M proteinaren murrizketa > % 50 eta 24 orduko gernuko proteinaren murrizketa > % 90 edo < 200 mg/24 h - Serumeko eta gernuko M proteina ez bada neurgarria, > % 50eko murrizketa behar da erasandako era erasan gabeko FLC mailen arteko aldean. - Serumeko eta gernuko M proteina ez bada neurgarria eta FLC testa ere ez, > % 50eko murrizketa zelula plasmaticoen kontaketa, betiere zelula plasmatico basalaren portzentajea > % 30ekoa baldin bada. - Plasmazitomen tamaina basalaren > % 50eko murrizketa, diagnostikatzeko unean horrelakorik balego.
GE (gaixotasun egonkorra) ^(d)	Ez du betetzen ez SOren, ez SPren, ez OSPOren edo gaixotasun progresiboaren irizpiderik ere.

^(a)Erantzuteko irizpide guztiek ondoz ondoko 2 neurketa eskatzen dituzte, edozein tratamendu berri hasi aurretik egindako edozein unetan; kategoria guztietan hezurretako lesio progresiborik ez egotearen ebidentzia ere eskatzen da, edo lesio berririk ez egotearena, aurrez azterketa erradiologikoak egin baziren. Azterketa erradiologikoak ez dira beharrezkoak erantzun-irizpide hauek betetzeko.

^(b)Ez da beharrezkoa hezur-muineko biopsia errepikatzea diagnostikoa baieztatzeko.

^(c)Zelula klonalen prezentzia/absentzia kappa/lambda ratioan oinarritzen da. Immunohistokimika eta/edo immunofluoreszentzia bidezko kappa/lambda ratio anormal batek 100 zelulako kontaketa eskatzen du gutxienez. Klon anormal baten presentzia adierazten duen kappa/lambda ratio anormala muga hauen artekoa da: $k/\lambda > 4:1$ edo $k/\lambda < 1:2$.

^(d)Ez da gomendatzen erantzuteko irizpide bezala erabiltzea.

Gaixotasunaren progresioa eta gaixoberritzea

Gaixoberritzearen azpikategor.	Gaixoberritzearen irizpideak
Gaixotasun progresiboa ^(a)	Irizpide hauetako bat edo gehiago eskatzen ditu: Basalarekiko > % 25 gehikuntza ondorengo puntuetan: - Serumeko M osagaia eta/edo (gehikuntza absolutuak > 0,5 g/dl izan behar du) (b) - Gernuko M osagaia eta/edo (gehikuntza absolutuak > 200 mg/24 h izan behar du) - Erasandako/erasan gabeko FLC aldearen gehikuntza. Gehikuntza absolutuak > 10 mg/dl izan behar du (serumeko eta gernuko M osagai ez-neurgarriaren kasuetan soilik) - Plasmozitosi medularra: % absolutuak > % 10 izan behar du (c) - Hezurretako lesio berrien edo ehun bigunetako plasmozitomen garapen argia, edo aurrez zeuden hezurretako lesio edo plasmozitomen tamaina-gehikuntza argia. - Hiperkaltzemia (serumeko Ca zuzendua > 11,5 mg/dl, soilik ugalketa plasmozelularrari egozteko modukoa).
Gaixoberritze klinikoa ^(a)	Irizpide hauetako bat edo gehiago eskatzen ditu: - Plasmozitoma bigun edo hezurretako lesio berriak agertzea. - Aurrez zeuden plasmozitoma edo lesio litikoen tamaina nabarmen handitzea. Nabarmen handitzea honela definitzen da: % 50eko gehikuntza (gutxienez 1 cm-koa), lesio neurgarriaren diametro gurutzatuen biderkaduraren batura bidez modu seriatuan neurtua. - Hiperkaltzemia (> 11,5 mg/dl). - Hemoglobina-mailen jaitsiera, >2 g/dl-koa. - Kreatininaren gehikuntza, > 2 mg/dl-koa.
SOaren gaixoberritzea ^(a)	Honako hauetako bat edo gehiago: - Serumeko edo gernuko M proteina berragertzea, immunofinkapen edo elektroforesi bidez. - Plasmozitosi medularra > % 5 gehitzea. - Edozein progresio-zeinu agertzea (esaterako plasmozitoma berriak, lesio litikoak edo hiperkaltzemia).

^(a)Gaixoberritzeko kategoria guztiek ondoz ondoko bi ebaluazio eskatzen dituzte, gaixoberritze edo progresio bezala sailkatu aurreko eta/edo tratamendu berriari ekin aurreko edozein unetan eginak.

^(b)Gaixotasun progresiboaren kasuan, serumeko M osagaiaren >1 g/dl-ko gehikuntzak aski dira gaixoberritzea definitzeko, baldin eta M osagai basala > 5 g/dl-koa bada.

^(c)SOaren gaixoberritze-kasuan, plasmozitosi medularrak % 5eko ebaketa dauka, gainerako gaixoberritze-kategoriek % 10ekoa duten bitartean.

- "Gaixoberritze klinikoa" kategorian adierazle sail bat sartzen da, gaixotasunaren gehikuntza eta/edo xede-organoen kaltea zuzenean adierazten duten CRAB datuak. Ez da erabiltzen progresiora edo progresiorik gabeko biziraupenera falta den denbora kalkulatzeko, baina praktika klinikoaan aukeran edo erabiltzeko jaso daitekeen zerbait bezala aipatzen da hemen.

- "Gaixotasun progresiboa" kategoria progresiora eta progresiorik gabeko biziraupenera (PGB) falta den denbora kalkulatzeko erabiltzen da, eta bertan paziente guztiak sartzen dira, baita SO on daudenak ere. Horixe da saiakuntza klinikoak argitaratzeko gomendatutako metodoa.

"SOaren gaixoberritzea" kategoria, azterketaren helburua gaixotasunik gabeko biziraupena (GGB) denean soilik erabiltzen da, eta bertan SO lortu duten pazienteak bakarrik sartzen dira. Gaixotasunik gabeko biziraupenaren parametro honek ez du apenas aplikaziorik mielomaren kasuan.

PLAN TERAPEUTIKOA

65 urtez azpiko pazienteak:

Velcade 1,3 mg/m², ziklo bakoitzeko 1., 4., 8. eta 11. egunetan.

Dexametasona 40 mg, ziklo bakoitzeko 1-4 eta 9-12 egunetan

4 ziklo 3 astean behin

Mobilizazioaren ondotik eta OPZG jaso ondoren (2 GHTA egiteko), GHTA bat egingo dugu Melfalan erabiliz, 200 mg/m². SO gertatuz gero, pazienteak behatu beste tratamendurik ez dugu egingo. SP gertatuz gero, mantentzeko tratamendua egingo dugu Talidomida erabiliz, 200 mg.

65-75 urteko pazienteak:

Melfalan 0,25 mg/kg, 1-4 egunetan

Prednisona 2 mg/kg, 1-4 egunetan

Talidomida 400 mg-ko dosia gehienez ere azken zikloko 4. eguna arte

12 ziklo 6 astean behin

Enoxaparina 40 mg/24 h.

75 urtetik gorako pazienteak:

Melfalan 0,20 mg/kg, 1-4 egunetan

Prednisona 2 mg/kg, 1-4 egunetan

Talidomida 100 mg

Enoxaparina 40 mg

12 ziklo 6 astean behin

Giltzurruneko gutxiegitasuna duten pazienteak:

Velcade 1,3 mg/m², ziklo bakoitzeko 1., 4., 8. eta 11. egunetan

Dexametasona 40 mg, ziklo bakoitzeko 1-4 eta 9-12 egunetan

4 ziklo 3 astean behin.

Giltzurruneko funtzioa berreskuratu ondoren, honela jarraituko dugu:

Melfalan 9 mg/hil, 1-4 egunetan

Prednisona 60 mg/hil, 1-4 egunetan

Velcade 1,3 mg/hil, 1-4 zikloetako 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. eta 32. egunetan eta 5-9 zikloetako 1., 8., 22. eta 29. egunetan.

9 ziklo 6 astean behin.

t(4;14) eta t(14;16) duten pazienteak:

Melfalan 9 mg/hil, 1-4 egunetan

Prednisona 60 mg/hil, 1-4 egunetan

Velcade 1,3 mg/hil, 1-4 zikloetako 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. eta 32. egunetan eta 5-9 zikloetako 1., 8., 22. eta 29. egunetan.

9 ziklo 6 astean behin.

GHT alogeniko baten indikazioa.

GHT alogeniko baten aukera planteatuko dugu GHTA baten ondotik gaixoberritzea izan duten 50 urtez azpiko pazienteetan, baldin eta HLA bateragarria den senideren bat badu, batez ere del(17p53) denean.

BIBLIOGRAFIA

1. KC Anderson. "Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma". *Leukemia*, 2008; vol 22:231-239.
2. R Fonseca. "Strategies for risk-adapted therapy in myeloma". *Educational Program. ASH*, 2007. *Hematology*: 304
3. SV Rajkumar. "Phase III clinical trial of thalidomide plus dexametasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group". *Journal of Clinical Oncology*, 2006; vol 24(3):431-436.
4. SV Rajkumar. "Combination therapy with lenalidomide plus dexamethosone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma". *Blood*, 2005; vol 106(13):4050-4053.
5. S Jagannath. "Bortezomib therapy alone in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma". *British Journal of Haematology*, 2005; vol 129:776-783.
6. M Macro. "Dexamethasone+Thalidomide (Dex/Thal) compared to VAD as a pretransplant treatment in newly diagnosed multiple myeloma: a randomized trial". *Blood*, 2006; Vol 108: 22a (abstrac 57).
7. M Cavo. "Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma". *Blood*, 2005; 106:35-39.
8. DE Reece. "Management of multiple myeloma: changing landscape". *Blood Reviews*, 2007; vol 21:301-314.
9. H Hassoun. "Doxorubicin and dexamethasone followed by thalidomide and dexamethasone is an effective well tolerated initial therapy for multiple myeloma". *British Journal of Haematology*, 2005; vol 132:155-161.
10. JL Harousseau. "Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of an IFM phase II study". *Haematologica*, 2006; vol 91(11):1498-1505.
11. A Palumbo. "Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma". *Leukemia*, 2008; vol 22:414-423.
12. RA Kyle. "Multiple Myeloma". *Blood*, 2008; vol 111:2962-2972.
13. W Bensinger. "Stem-Cell transplantation for multiple myeloma in the era of novel drugs". *Journal of Oncology*, 2008; vol 26(3): 480-492.
14. JL Harousseau. "Velcade/Dexamethasone (Vel/Dex) versus VAD as induction treatment prior to autologus stem cell transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma (MM): updated results of the IFM 2005/01 trial". *Blood*, 2007; vol 110: 139a (abstract 450).

15. H Goldschmidt. "HOVON 50/GMMG-HD3-Trial: phase III study on the effect of thalidomide combined with high dose melphalan in myeloma patients up to 65 years". *Blood*, 2005; vol 106: 128a (abstract 424).
16. K Zervas. "VAD-doxil vs. VAD-doxil plus thalidomide as initial treatment in patients with multiple myeloma: a multicenter randomized trial of the Greek Myeloma Study Group". *Blood*, 2006; vol 108: 238a (abstract 794).
17. B Barlogie. "Thalidomide and Hematopoietic-cell transplantation for multiple-myeloma". *The New England Journal of Medicine*, 2006; vol 354:1021-30.
18. J San Miguel. "Individualizing treatment of patients with myeloma in the era of novel agents". *Journal of Clinical Oncology*, 2008; vol 26 (16):1
19. M Cavo. "Bortezomib (Velcade)-Thalidomide-Dexamethasone (VTD) vs Thalidomide-Dexamethasone (TD) in preparation for autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma". *Blood*, 2007; vol 110:30a (abstract 73).
20. HM Lokhorst. "Thalidomide in induction treatment increases the very good partial response rate before and after high-dose therapy in previously untreated multiple myeloma". *Haematologica*, 2008; vol 93(1): 124-127.
21. A Palumbo. "Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial". *The Lancet*, 2006; vol 367: 825.
22. T Facon. "Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial". *The Lancet*, 2007; vol 370:1209.
23. MV Mateos. "Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study". *Blood*, 2006; vol 108 (7): 2165-2172.
24. MV Mateos. "Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: updated time-to-events results and prognosis factors for time to progression". *Haematologica*, 2008; vol 93(4): 560-565.
25. KC Anderson. "Multiple Myeloma". *Journal of the national comprehensive cancer network*, 2007; vol 5 (2):118.
26. A Palumbo. "Melphalan, prednisone and lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma: a report from the GIMEMA- Italian Multiple Myeloma Network". *Journal of Clinical Oncology*, 2007; vol 25(28): 4459-4465.
27. JF San Miguel. "MMY-3002: a phase 3 study comparing bortezomib-melphalan-prednisone (VMP) with melphalan-prednisone (MP) in newly diagnosed multiple myeloma". *Blood*, 2007; vol 110: 31a (abstract 76).
28. M Attal. "Stem cell transplantation in multiple myeloma". *Hematology* 2007, 311.

29. H Avet-Loiseau. "Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome". *Blood*, 2007; vol 109: 3489-3495.
30. F Garban. "Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma". *Blood*, 2006; vol 107(9): 3474-3480.
31. Bruno. "A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma". *The New England Journal of Medicine*, 2007; vol 356:1110-20.
32. M Attal. "Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma". *Blood*, 2006; vol 108:3289-3294.
33. BGM Durie." International uniform response criteria for multiple myeloma". *Leukemia* 2006;20:1467-73.
34. Hulin C. "Melphalan-prednisone-thalidomide(MP-T) demonstrates a significant Survival advantage in elderly patients >75 years with multiple myeloma compared with melphalan-prednisone(MP) in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. IFM 01/01 *Blood* 2007;110:31a (abst.75).