

Behandling av myelom när högdoskemoterapi inte är möjlig

Nya läkemedel – alternativ för äldre patienter

HÅKAN MELLSTEDT, professor, överläkare, Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset, Solna
hakan.mellstedt@karolinska.se
PETER GIMSING, docent, överläkare, Rigshospitalet, Köpen-

hamns universitet, Köpenhamn
ANDERS WAAGE, professor, överläkare, avdelningen för hematologi, St Olavs sjukhus, och Norges teknisk-naturvetenskapliga universitet, Trondheim

Multipelt myelom utgår från plasmaceller och manifesterar sig som skelettsmärta, skelettskador, anemi, infektioner och försämrad njurfunktion. I Skandinavien är den årliga incidensen 50 individer i en population på en miljon. Medelåldern vid diagnos är 70 år, och 66 procent av de nydiagnostiserade patienterna är över 65 år. Myelom är en kronisk sjukdom som kräver långtidsbehandling.

Högdoskemoterapi med stamcellstransplantation

Det enda potentiellt kurativa behandlingsalternativet är myeloablativ högdoskemoterapi med allogen stamcellstransplantation. Denna behandling är emellertid förknippad med hög behandlingsrelaterad dödlighet. Äldre patienter saknar ofta släktingar som kan vara lämpliga HLA-matchade donatorer, och deras fysiska kondition klarar sällan av den ablativa konditioneringen. Allogen transplantation efter reducerad konditioneringsregim (allo-RIC) har lägre behandlingsrelaterad dödlighet, men det finns för närvarande inget bevis för att allo-RIC förbättrar överlevnaden. Strategin rekommenderas endast inom ramen för kliniska studier (<http://nccn.com/multiple-myeloma>) (<http://www.sfhem.se>). Den är därför sällan ett alternativ för äldre patienter.

Primärbehandlingen ska syfta till att reducera tumörbördan, förlänga den progressionsfria överlevnaden och därmed förhoppningsvis den totala överlevnaden. Introduktionen av högdosterapi och autolog stamcellstransplantation ledde till förbättrad överlevnad jämfört med konventionell kemoterapi. Högdosterapi med autolog stamcellstransplantation kan emellertid normalt bara genomföras på patienter under 65 år. Dessa representerar ungefär en tredjedel av alla nydiagnostiserade patienter med myelom. Effektiv behandling är därför nödvändig för majoriteten av myelompatienter som inte är aktuell för högdoskemoterapi med transplantation, speciellt äldre. För dessa patienter har tillgången till nya medel, som talidomid, lenalidomid och bortezomib, inneburit ett nytt sätt att behandla myelom.

Överlevnadssiffrorna vid myelom har ökat signifikant under de senaste 20 åren, till stor del tack vare dessa nya medel [1]. Data från patienter som diagnostiserats mellan åren 1997 och 2006 tyder på att de som fick behandling med talidomid, bortezomib eller lenalidomid överlevde signifikant längre efter återfall än de som inte fick sådan behandling (30,9 respektive 14,9 månader; $P < 0,001$) [2]. Förbättringar i den observerade överlevnaden har emellertid huvudsakligen gällt yngre patienter. Överlevnaden för äldre med myelom är fortfarande

»Förbättringar i den observerade överlevnaden har emellertid huvudsakligen gällt yngre patienter.«

låg, och överlevnadssiffrorna för patienter över 75 år uppvisar en liten eller ingen förändring sedan 1990-talet.

Målet med denna översikt är att ge en uppdatering av nya behandlingar för patienter som inte är lämpliga för transplantation, med fokus på patienter över 65 år.

Riktlinjer för diagnos och behandling

Internationella och nationella riktlinjer för diagnos och behandling av myelom har publicerats av UK Myeloma Forum, Nordic Myeloma Study Group, British Committee for Standards in Haematology och Svensk förening för hematologi (<http://www.sfhem.se>). År 2009 publicerade International Myeloma Working Group (IMWG) uppdaterade rekommendationer, speciellt för handhavandet av patienter som inte är aktuella för högdosterapi och autolog stamcellstransplantation [3].

Patienter med asymtomatisk sjukdom (smouldering myeloma) ska inte behandlas utan följas var tredje till var sjätte månad tills behandlingsindikation inträder. Huvuddelen av nydiagnostiserade myelompatienter är äldre och har en eller flera ytterligare åkommor som gör dem ej lämpade för autolog stamcellstransplantation. Målet för behandling av patienter över 65 år är ett varaktigt behandlingssvar med låg toxicitet och förbättrad överlevnad. Peroral behandling är att föredra. Den initiala behandlingen bör syfta till att uppnå en hållbar komplett remission eller mycket god partiell remission.

Initiala behandlingsregimer

Melfalan i kombination med prednison (MP) ger god partiell respons och tolereras väl av äldre patienter. The Myeloma Trialists' Collaborative Group publicerade en metaanalys där

SAMMANFATTAT

Myelompatienter över 65 års ålder är som regel inte aktuella för högdoskemoterapi med stamcellstransplantation.

Trots betydligt förbättrad prognos för patienter under 65 års ålder har hittills inte motsvarande utveckling noterats hos äldre.

Introduktionen av de nya läkemedlen talidomid, bortezomib och lenalidomid har avsevärt förbättrat progno-

sen hos yngre patienter (<65 år) såväl i kombination med högdoskemoterapi som i primärbehandling och vid refraktär sjukdom.

Dessa tre läkemedel kan nu även rekommenderas i behandlingen av myelompatienter >65 år.

Prognosen för denna åldersgruppen bör därmed avsevärt kunna förbättras.

Biverkningarna är hanterbara.

konventionell kombinationskemoterapi jämfördes med MP i 27 randomiserade studier inkluderande totalt 6 633 patienter. Responssiffrorna var signifikant högre för konventionell kombinationskemoterapi än för MP (60 procent jämfört med 53,2 procent; $P < 0,00001$), men ingen skillnad i överlevnad noterades. MP har därför till nyligen ansetts vara standardbehandling för äldre patienter som inte är aktuella för högdoskemoterapi med transplantation.

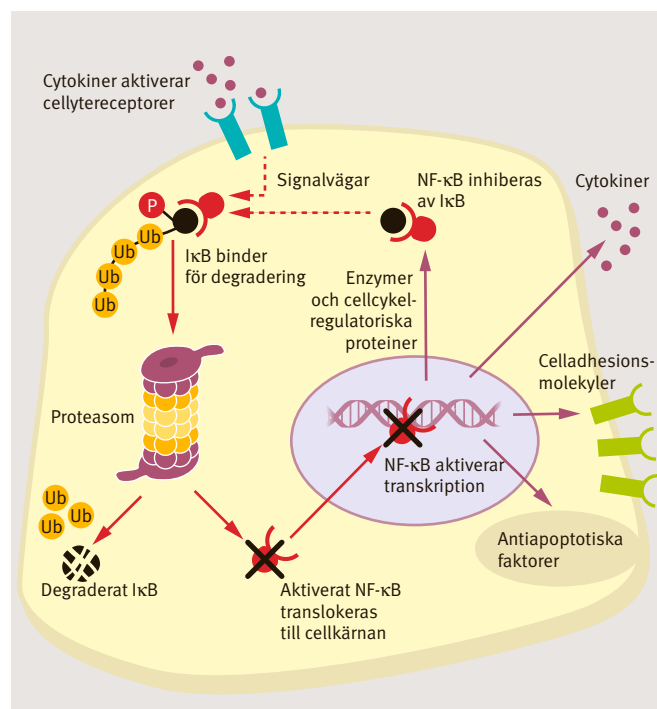
Introduktionen av talidomid, bortezomib och lenalidomid har avsevärt förbättrat prognosen för äldre patienter med myelom. Tillägg av talidomid till MP (MPT) ökade svarsfrekvensen och förlängde den progressionsfria överlevnaden i åldrarna 65–75 år [4]. Liknande resultat har presenterats av Intergroupe Francophone du Myélome, där MPT gav en signifikant överlevnadsfördel jämfört med MP (51,6 mot 33,2 månader; $P = 0,0006$). MPT har också visats förlänga den totala överlevnaden hos patienter över 75 år jämfört med MP (44,0 respektive 29,1 månader; $P = 0,028$) med acceptabel tolerabilitet [5].

Ett bättre svar med MPT än med MP har rapporterats från sex randomiserade studier. I en metaanalys av individuella data från 1 685 patienter från randomiserade studier har man nyligen visat att MPT som primärbehandling till äldre myelompatienter signifikant förlänger både progressionsfri och total överlevnad. Hazard-kvoten (HR) för MPT jämfört med för MP var 0,67 (95 procents konfidensintervall, CI, 0,55–0,80; $P = 0,023$) för progressionsfri överlevnad och 0,82 (95 procents CI 0,66–1,02; $P = 0,026$) för total överlevnad [6]. En nyligen publicerad metaanalys, som dock inte bygger på individuella patientdata, visade också signifikant förlängd progressionsfri överlevnad och en trend till förlängd total överlevnad med MPT jämfört med MP [7].

I en randomiserad, placebokontrollerad studie har man visat att lenalidomid (Revlimid) plus högdos dexametason (len/Dex) jämfört med enbart högdos dexametason förbättrade den progressionsfria överlevnaden och den totala svarsfrekvensen hos myelompatienter som inte var aktuella för autolog stamcellstransplantation [8]. Den progressionsfria överlevnaden vid 1 år för len/Dex var 77 procent och 55 procent för högdos dexametason ($P = 0,002$), och den totala svarsfrekvensen var 85,3 respektive 5,3 procent ($P = 0,001$). Högdos dexametason i kombination med talidomid eller lenalidomid ökar emellertid risken för tromboemboliska komplikationer. Kombinationen lenalidomid och lågdos dexametason (len/Dex) har också visats ge bättre överlevnad med lägre toxicitet än len/Dex [9].

Bortezomib (Velcade) plus MP (VMP) var också bättre än MP hos äldre myelompatienter och gav signifikant förlängd progressionsfri överlevnad (24 månader för VMP mot 16,6 månader för MP; $P < 0,001$) och totalöverlevnad (HR för VMP 0,61; $P = 0,008$) [10]. På basen av dessa kliniska data rekommenderar IMWG [3] MPT, VMP eller len/dex som primärbehandling för äldre patienter som inte är aktuella för transplantation. Len/dex är emellertid ännu inte godkänd som primärbehandling. MP är fortfarande en effektiv och bekväm behandling för de mycket äldre och sjuka patienter som inte tolererar de mer aggressiva kombinationsbehandlingarna.

Det finns också bevis för fördelar med de nya läkemedlen i andra kombinationer. Bortezomib/lenalidomid och dexametason (RVD) har visats vara mycket effektiv. I en studie svarade nästan samtliga patienter, även unga, och 67 procent uppnådde minst mycket god partiell remission [11]. Kombina-



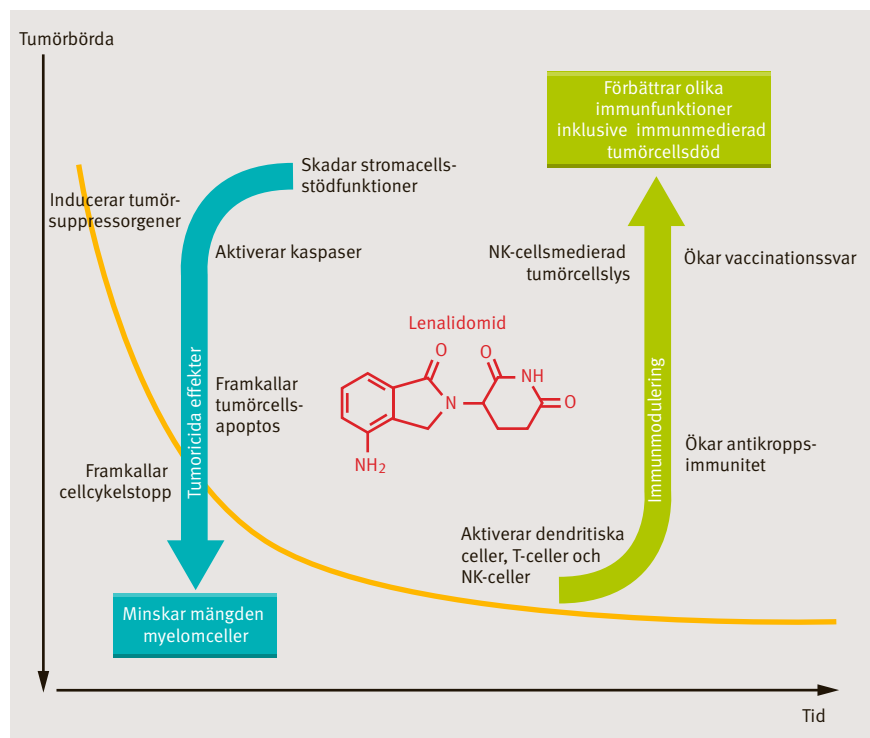
Figur 1. Bortezomib är en proteasominhibitor som har flera direkta och indirekta antitumöreffekter som kan reducera tumörbördan via interaktion med ett flertal signalvägar och med benmärgens stromaceller. Inhibering av intracellulära signalvägar gör också att läkemedelresistens kan överbryggas. Proteasominhibering leder till ökad apoptos och effekter på ett stort antal viktiga regulatoriska proteiner som p53, NF-κB och Bax, en proapoptotisk hämmare av Bcl-2. Bortezomib nedreglerar också IL-6-medierad signalering. En av de mera betydelsefulla effekterna av bortezomib går via hämning av IκB/NF-κB-signalering (X visar de viktigaste inhiberande effekterna). Ub = ubiquitin. P = fosforylering. Efter Armand JP, et al. Oncologist. 2007;12:281-90 med tillstånd.

tionsterapi med lenalidomid, melfalan och prednison samt med lenalidomid som underhållsterapi (MPR-R) har rapporterats ge bättre respons-siffror och förbättrad progressionsfri överlevnad än MP hos patienter över 65 år [9]. Dessa regimer kräver dock ytterligare klinisk utvärdering innan de kan rekommenderas som primär standardbehandling.

Kombinationen talidomid och dexametason (TD) förbättrade den progressionsfria överlevnaden jämfört med enbart dexametason, men inga överlevnadsfördelar kunde noteras. I en nyligen genomförd studie med talidomid-interferon som underhållsbehandling för äldre patienter som primärt behandlats med TD eller MP noterades att talidomid förlängde den progressionsfria överlevnaden men inte den totala överlevnaden jämfört med enbart interferon. Resultat från en randomiserad fas 3-studie visade att en lågdosregim med cyklofosfamid och TD (CTDa) som primärterapi för äldre patienter med dåligt allmäntillstånd ökade den totala svarsfrekvensen signifikant jämfört med MP (total svarsfrekvens 83 respektive 46 procent; komplett remission 21 respektive 4 procent).

Reciderande eller refraktär sjukdom

Myelompatienter får förr eller senare återfall av sjukdomen. Målsättningen vid reciderande eller terapirefraktär sjukdom är att förhindra organdysfunktion genom att inducera tumörsvär och därmed förbättra allmäntillståndet och för-



Figur 2. Lenalidomid utövar sin tumörcellsdödande effekt genom dels en direkt tumoricid effekt, dels en immunmodulerande effekt. Bland lenalidomids tumoricida effekter kan nämnas inhibition av stromal cellstöd, induktion av tumorsuppressorgener och aktivering av kaspaser. Lenalidomids immunmodulerande effekter inducerar aktivering av dendritiska celler, T-celler och NK-celler samt ökar uttrycket av olika celldödande effektormolekyler.

hoppningsvis förlänga överlevnaden. Att reducera läkemedelstoxiciteten är särskilt viktigt hos äldre patienter, som ofta har svårare att tolerera biverkningar.

Att upprepa samma behandling är ett alternativ som bör övervägas för patienter som visat varaktigt behandlingssvar (tex 1–2 år) på den första behandlingsregimen. För patienter med återfall efter en kort tids svarsduration eller patienter som inte svarar på den initiala behandlingen ska andra linjens behandling initieras med en regim som baseras på ett av de nya medlen (dvs talidomid, bortezomib eller lenalidomid).

Bortezomib har visats vara effektivt vid recidiverande/refraktär myelomsjukdom. Proteasominhibitorn bortezomib har flera direkta och indirekta antitumöreffekter (Figur 1) som inducerar tumörregress och reverserar läkemedelsresistens. I en randomiserad studie gav bortezomib som monoterapi högre svarsfrekvens, längre tid till sjukdomsprogress och förbättrad ettårsöverlevnad (80 vs 66 procent; $P=0,003$) jämfört med högdos dexametason. Överlevnadstiden var 29,8 månader i bortezomibgruppen jämfört med 23,7 månader i högdos dexametason-gruppen [12]. Studien visade också att bästa behandlingssvaret sågs hos patienter som tidigt fått bortezomib som andra linjens behandling jämfört med dem som fick bortezomib senare i behandlingskedjan. Bortezomib som monoterapi eller i kombination kan också rekommenderas som andra linjens behandling vid återfall och kan ges till patienter som tidigare behandlats med talidomibaserade regimer [3].

Lenalidomid i kombination med dexametason ger också höga svarsfrekvenser och är en väl tolererad behandling, vilket gör den till ett rekommenderat behandlingsalternativ vid

recidiverade/refraktär sjukdom, även för patienter som tidigare fått talidomid [3]. I två randomiserade fas 3-studier har len/Dex-regimen jämförts med högdos dexametason enbart. Sammanslagna data från dessa studier visar att len/Dex-behandling gav en signifikant förbättrad total svarsfrekvens (60,6 vs 21,9 procent, $P<0,001$), komplett remissionsfrekvens (15,0 vs 2,0 procent, $P<0,001$), tid till sjukdomsprogress (13,4 vs 4,6 månader, $P<0,001$) och svarsduration (15,8 vs 7 månader; $P<0,001$) [13].

Len/Dex-regimer förefaller vara effektiva när de används vid det första återfallet snarare än senare i behandlingskedjan. Patienter som behandlats med len/Dex vid första återfallet hade signifikant längre tid till sjukdomsprogress: 17,1 månader jämfört med 10,6 månader för dem som behandlades senare ($P=0,026$). Vid tidigt insatt lenalidomidbehandling sågs också en signifikant längre progressionsfri överlevnad (14,1 vs 9,5 månader; $P=0,047$) och totalöverlevnad (42 vs 35,8 månader; $P=0,041$) [14]. Wang et al [15] hävdar att Len/Dex-behandling är överlägsen dexametason enbart, oberoende av tidigare behandling med talidomid, trots att de högsta siffrorna för total svarsfrekvens, tid till sjukdomsprogress och progressionsfri överlevnad sågs hos talidomidnaiva patienter.

Lenalidomids antitumorala effekt utövas på flera sätt (Figur 2), dels genom en direkt tumoricid effekt, dels genom immunmodulering. God säkerhetsprofil och avsaknad av kumulativ toxicitet bör göra att lenalidomid även är lämpligt för långtidsbehandling, tex som underhållsterapi.

Talidomid som monoterapi används i stor utsträckning vid recidiverande/refraktär sjukdom. En systematisk översyn av talidomid som monoterapi vid recidiv har visat en svarsfrekvens vad gäller komplett respektive partiell remission på 29,4 procent och en medelöverlevnadstid på 14 månader [16]. Dessa fynd stöds av en metaanalys som visar en svarsfrekvens på 28,2 procent (komplett remission 1,6 procent) utan ökning av tromboembolikomplikationer. 15 procent av patienterna fick dock avbryta behandlingen på grund av icke-tolerabla biverkningar. Kombinationen talidomid och dexametason ger signifikant förbättrad överlevnad jämfört med konventionell kemoterapi. Toxiciteten är lägre än med enbart talidomid, men till priset av förhöjd risk för trombos [3].

När andra linjens behandling misslyckas ges salvage-behandling. Upprepning av tidigare behandlingsregim kan övervägas om den tolererades väl och svaret varaktighet är gott (dvs >1 år). Valet av salvage bör göras utifrån patientens ålder, allmäntillstånd och tidigare behandlingar.

Biverkningar och komplikationer

Hematologisk toxicitet (tex neutropeni och trombocytopeni) är vanlig vid behandling av myelom. Tillägget av lenalidomid och bortezomib till dexametason ökar frekvensen av hematologiska biverkningar. Trombocytopeni är mycket vanlig vid behandling med bortezomib. Trombocytopeni av grad 3 eller 4 sågs hos 30 procent av patienterna som fick bortezomib jämfört med hos 6 procent av patienterna som fick enbart

FAKTA 1

Rekommenderade behandlingsstrategier för äldre patienter med multipelt myelom som inte är aktuella för högdoskemoterapi

Primärbehandling

- Talidomid i kombination med melfalan och prednison (MPT)
- Bortezomib (Velcade) i kombination med melfalan och prednison (VMP)
- Melfalan i kombination med prednison (MP) kan övervägas när enkel behandlingsregim och låg toxicitet är viktiga

Behandling vid recidiverande/refraktär sjukdom

- Upprepa tidigare kemoterapi om responsdurationen för tidigare regim >1–2 år
- Bortezomib (Velcade) med eller utan högdos dexametason

- Lenalidomid (Revlimid) i kombination med högdos dexametason (len/Dex)
- Talidomid i kombination med högdos dexametason (TD)
- Lenalidomid- och bortezomibbaserade regimer kan användas som andra linjens behandling vid återfall på talidomidregimer
- Lenalidomidbaserad behandling rekommenderas för patienter med perifer neuropati orsakad av tidigare bortezomib- eller talidomidbehandling
- Om MP inte har använts som första linjens behandling bör den användas vid något tillfälle under återfallsfasen

[3] <<http://www.sfhem.se>>

dexametason [18]. Incidensen av grad 3- eller grad 4-neutropeni hos patienter som behandlats med len/Dex vid återfall av myelom var 30–40 procent [18].

Tillägg av hematopoetiska tillväxtfaktorer bör ges vid biverkningar av grad 3 eller 4, särskilt till patienter med allvarlig neutropeni och infektionsrisk [3]. Hematologiska biverkningar vid lenalidomidbehandling ses som regel under de första tre behandlingsmånaderna. Frekvensen av neutropeni och trombocytopeni minskar därefter, delvis beroende på dosreduceringar. Lenalidomid förefaller inte ha kumulativ toxicitet och kan ges som långtidsbehandling vid återfall av myelom. Ett observandum är rapporter om ett litet antal fall av nya primärtumörer, överstigande antalet i kontrollarmarna, i kliniska studier vid myelom utanför den registrerade indikationen.

Venös tromboembolism är en annan komplikation som förknippas med nya terapier. Risken för venös tromboembolism med lenalidomid eller talidomid som monoterapi är låg men ökar signifikant när dessa används i kombination med andra medel, t ex dexametason eller kemoterapi. Det kan emellertid noteras att i en nyligen genomförd nordisk studie där MP jämfördes med MPT resulterade tillägget av talidomid inte i en förhöjd frekvens av tromboembolism [19]. Med tanke på den relativt höga risken för venös tromboembolism med talidomid- eller lenalidomidbaserade regimer ska tromboprofylax med lågmolekylärt heparin (eller fulldos warfarin) ges till patienter med två eller flera myelomrelaterade riskfaktorer för venös tromboembolism och till alla patienter som erhåller högdos dexametason, doxorubicin eller polykemoterapi. I övriga fall kan acetylsalicylsyra vara lämpligt.

Perifer neuropati kan följa på behandling med bortezomib eller talidomid. Toxiciteten är kumulativ och påverkar signifikant livskvaliteten. Patienterna ska därför övervakas med avseende på tecken på perifer neuropati inför varje behand-



lingscykel. I motsats till de andra nya medlen är lenalidomid skonsamt för nervsystemet. Mindre än 2 procent av all perifer neuropati var av grad 3 eller 4 [18]. Lenalidomidbehandling förefaller inte utlösa neuropati orsakad av tidigare talidomidbehandling.

Behandling vid njursvikt

Njursvikt är vanlig hos patienter med myelom, särskilt hos äldre patienter vars njurfunktion redan kan vara påverkad av annan orsak. Njurfunktionen ska därför kontrolleras vid insättning av behandling och åtgärder vidtas i form av dosjustering och högt vätskeintag.

Bortezomib och talidomid kräver inte dosjusteringar för patienter med försämrad njurfunktion [3]. Bortezomib tolererades väl vid njursvikt och är förstahandsval. Lenalidomid utsöndras via njurarna, varför dosjusteringar för patienter med måttlig eller svår njursvikt rekommenderas. I en nyligen genomförd retrospektiv analys av fas 3-lenalidomidstudier vid reciverande/refraktär sjukdom rapporterades att med noggrann övervakning av kreatininclearance och trombocyter samt lämpliga dosjusteringar är kombinationsterapi med lenalidomid och dexametason mycket effektiv och väl tolererad hos myelompatienter med njursvikt.

Understödjande behandling

Understödjande behandling inkluderar i första hand prevention av skelettsjukdom med bisfosfonater, handhavande av sjukdoms- eller kemoterapiorelaterad anemi med erytropoies-stimulerande medel och smärthantering [3] (<http://www.sfhem.se>).

Slutsatser och riktlinjer för framtiden

Introduktionen av de nya läkemedlen talidomid, bortezomib och lenalidomid för behandling av myelom har gett nya möj-

ligheter att förbättra överlevnaden för patienter som inte är aktuella för högdoskemoterapi [3] (<http://www.sfhem.se>). Vid behandling av reciderande/refraktära myelom har dessa nya medel visats ge signifikanta förbättringar av överlevnaden hos äldre myelompatienter, vilket dock måste bekräftas i populationsbaserade studier (Fakta 1).

Ett antal viktiga frågeställningar återstår. Kan effekten av de nya medlen utnyttjas för att utveckla en »botande« kombinationsbehandling för myelom? Är biverkningarna med de aggressiva regimerna försvarbara hos äldre patienter eller bör man söka finna läkemedelskombinationer som ger bättre balans mellan sjukdomskontroll och livskvalitet? När ska salvage-behandling optimalt sättas in för att långtidsöverlevnaden ska bli bättre? Vilka är de potentiella fördelarna med underhållsbehandling med ett nytt medel som lenalidomid, som kan ges peroralt och som inte förefaller ha någon kumulativ toxicitet?

Resultaten rörande underhållsbehandling av äldre patienter är begränsade. För bortezomid, som studerats mest, då i kombination med talidomid eller prednisolon, sågs förbättrade svarssiffror, men inga överlevnadsfördelar registrerades [20]. Vi väntar på kliniska data som kan besvara dessa frågor, men prognosen vid myelom har klart förbättrats. Patienter som inte kan genomgå högdoskemoterapi har nu behandlingsalternativ som erbjuder förbättrad långtidsöverlevnad med acceptabel tolerabilitet.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Håkan Mellstedt erhåller forskningsstöd från Celgene för utveckling av immunterapi vid solida tumörer och kronisk lymfatisk leukemi. Anders Waage är medlem av Celgenes respektive Janssen-Cilag's vetenskapliga råd.*

■ *De medicinska skribenterna Anna Georgieva, MD, PhD, och Adriana Stan, PhD, Excerpta Medica, Amsterdam, har bidragit vid tillkomsten av manuskriptet och är arvoderade av Celgene.*

REFERENSER

- Turesson I, Velez R, Kristinsson SY, Landgren O. Patterns of improved survival in patients with multiple myeloma in the twenty-first century: a population-based study. *J Clin Oncol*. 2010;28:830-4.
- Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 2008;111:2516-20.
- Palumbo A, Sezer O, Kyle R, Miguel JS, Orlowski RZ, Moreau P, et al. on behalf of the IMWG. International Myeloma Working Group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Leukemia*. 2009;10:1-15.
- Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, Caravita T, Falcone A, Callea V, et al. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood*. 2008;112:3107-14.
- Hulin C, Facon T, Rodon P, Pegourie B, Benboubker L, Doyen C, et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol*. 2009;27:3664-70.
- Waage A, Palumbo AP, Fayes P, Beksac M, Hulin C, Bringhen JMS, et al. MP versus MPT for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: a meta-analysis of 1,682 individual patient data from six randomized clinical trials. *ASCO 2010 Annual Meeting*; Abstract No 8130.
- Kapoor P, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Gertz MA, Lacy MQ, Dingli D, et al. Melphalan and prednisone versus melphalan, prednisone and thalidomide for elderly and/or transplant ineligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *Leukemia*. Epub 14 Jan 2011.
- Zonder JA, Crowley J, Hussein MA, Bolejack V, Moore DF Sr, Whittenberger BF, et al. Lenalidomide and high-dose dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for multiple myeloma: a randomized Southwest Oncology Group trial (S0232). *Blood*. 2010;116:5838-41.
- Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:29-37.
- San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008;359:906-17.
- Richardson PG, Weller E, Lonial S, Jakubowiak AJ, Jagannath S, Raj NS, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2010;116:679-86.
- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, Irwin D, Stadtmauer E, Facon T, et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood*. 2007;110:3557-60.
- Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, Niesvizky R, Attal M, Stadtmauer EA, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2009;23:2147-52.
- Stadtmauer EA, Weber DM, Niesvizky R, Belch A, Prince MH, San Miguel JF, et al. Lenalidomide in combination with dexamethasone at first relapse in comparison with its use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2009;82:426-32.
- Wang M, Dimopoulos MA, Chen C, Cibeira MT, Attal M, Spencer A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone is more effective than dexamethasone alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma regardless of prior thalidomide exposure. *Blood*. 2008;112:4445-51.
- Glasmacher A, Hahn C, Hoffmann F, Naumann R, Goldschmidt H, von Lilienfeld-Toal M, et al. A systematic review of phase-II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2005;132:584-93.
- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2005;352:2487-98.
- Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2007;357:2123-32.
- Waage A, Gimsing P, Fayes P, Abildgaard N, Ahlberg L, Björkstrand B, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. *Blood*. 2010;116:1405-12.
- Bringhen S, Larocca A, Rossi D, Cavalli M, Genuardi M, Ria R, et al. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood*. 2010;116:4745-53.