

# El papel del trasplante de progenitores hematopoyéticos en el mieloma múltiple: impacto de la respuesta y terapias de inducción, acondicionamiento, consolidación y mantenimiento

## Cuadernos de Hematología

*Dr. Juan José Lahuerta Palacios  
Dr. Joaquín Martínez López  
Dra. Nerea Castro Quismondo  
Dra. María del Carmen Gómez  
del Castillo*

*Servicio de Hematología y  
Hemoterapia*

*Hospital Clínico Universitario  
Doce de Octubre. Madrid*

## Resumen

---

- El tratamiento de primera línea en pacientes con MM relativamente jóvenes candidatos a trasplante ha adoptado un nuevo estándar de tratamiento que incluye la inducción, la intensificación con un trasplante autólogo y probablemente terapias de consolidación y mantenimiento. Las dos primeras etapas cuentan con datos consolidados, mientras que los tratamientos post-trasplante están aún en evaluación. El inhibidor del proteosoma bortezomib y los IMiDs talidomida y lenalidomida son tratamientos complementarios y no sustitutivos del trasplante autólogo.
- El papel del trasplante autólogo se mantiene en la época actual, a pesar de la inclusión de nuevos agentes en el armamentario terapéutico del MM.
- Las terapias de inducción deben incluir nuevos agentes como bortezomib, lenalidomida o talidomida y dexametasona. Las combinaciones triples pueden incluir así mismo alquilantes o antraciclinas. Hasta el momento no se han observado ventajas en la utilización de combinaciones cuádruples.

## El papel del trasplante de progenitores hematopoyéticos en el mieloma múltiple: impacto de la respuesta y terapias de inducción, acondicionamiento, consolidación y mantenimiento

- La utilización de lenalidomida y/o bortezomib en tratamientos de consolidación/mantenimiento post-trasplante se encuentra actualmente en evaluación. Aunque los datos preliminares disponibles sugieren importantes avances en el pronóstico relacionados con estos tratamientos, no se dispone de resultados consolidados de los ensayos clínicos actualmente en evolución.

# El papel del trasplante de progenitores hematopoyéticos en el mieloma múltiple: impacto de la respuesta y terapias de inducción, acondicionamiento, consolidación y mantenimiento

*Dr. Juan José Lahuerta Palacios, Dr. Joaquín Martínez López, Dra. Nerea Castro Quismondo y Dra. María del Carmen Gómez del Castillo*

## Un nuevo paradigma en el tratamiento del MM

Durante mucho tiempo, la evaluación del papel del trasplante autólogo en el tratamiento del mieloma múltiple (MM) se realizó comparando su eficacia respecto a la de la quimioterapia convencional<sup>1</sup>. Hoy esta comparación carecería de sentido. A pesar de la mayor capacidad de citorreducción antitumoral de las quimioterapias a altas dosis soportadas con trasplante autólogo (QTAD/TA) y del evidente avance que ha supuesto la introducción de bortezomib y de los nuevos agentes inmunomoduladores como talidomida o lenalidomida, ninguno de estos tratamientos ha logrado por sí mismo resolver completamente el problema de la enfermedad.

A lo largo de la última década, los incuestionables avances obtenidos en el pronóstico de los pacientes con MM se basan:

- a) En la demostración de que la profundidad de la respuesta antitumoral, aunque no el único, es un factor imprescindible para prolongar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con MM, y obviamente para mantener las opciones de lograr la curación.
- b) En la evidencia de que las QTAD/TA, fundamentalmente melfalán 200 mg/m<sup>2</sup>, en el mejor escenario posible induce remisiones completas (RC) en no más del 30-35% de los casos y que bortezomib y talidomida o lenalidomida en monoterapia obtienen resultados aún más limitados.
- c) En la explotación de sinergias antitumorales y del consiguiente incremento de la potencia terapéutica que se obtiene asociando estos nuevos fármacos entre sí o con esteroides o con agentes alquilantes o antraciclinas y, finalmente.
- d) En la puesta a punto de estrategias secuenciales inducción / intensificación / consolidación / mantenimiento, incluyendo todos o casi todos los agentes activos disponibles, poniendo en práctica un modelo de tratamiento continuo con una acción antitumoral acumulativa en las tres primeras fases, seguido del efecto estabilizador del mantenimiento<sup>2</sup>.

La toxicidad, también acumulativa, impone limitaciones obvias a la intensidad de los tratamientos secuenciales, más evidentes en los pacientes mayores considerados no elegibles para la administración de QTAD/TA. A pesar de todo, con los ajustes necesarios en la intensidad de los tratamientos, también en este amplio grupo de pacientes mayores la administración secuencial de esquemas de inducción / consolidación / mantenimiento, prescindiendo del trasplante autólogo e incluso con ajustes adicionales en pacientes muy mayores y/o especialmente frágiles, ha incrementado la eficacia antitumoral a niveles sin precedentes respecto a la época de la quimioterapia convencional<sup>3</sup>. A pesar de que en el MM el efecto de las nuevas estrategias de tratamiento

podría estar ya abriendo las puertas de la curación, el consumo de todos los recursos terapéuticos disponibles en primera línea de tratamiento y el desarrollo de resistencias son argumentos limitantes para la aplicación de estos modelos de “terapia total refinada”<sup>4</sup>. La inminente disponibilidad de la segunda generación de nuevos fármacos asegura la posibilidad de tratamiento eficaz en eventos de recidiva/progresión.

Esta revisión incluye datos recientes referidos al impacto de la profundidad de la respuesta en el pronóstico del MM y describe el estado actual de los tratamientos en 1.<sup>a</sup> línea en pacientes con MM de nuevo diagnóstico que pueden ser considerados candidatos a trasplante autólogo.

## Respuesta y pronóstico en el MM

Aunque el MM sigue siendo considerado incurable, en realidad las QTAD/TA pueden curar algunos casos<sup>5</sup>. Recientes estudios de largo seguimiento y amplias casuísticas de base poblacional<sup>6</sup> han demostrado que desde la introducción del trasplante autólogo como tratamiento estándar en pacientes de  $\leq 65$  años las medianas de supervivencia han mejorado desde 2 hasta 5 años y los índices de larga supervivencia hasta el 35-40%<sup>7</sup>, sin que esta mejoría del pronóstico se haya trasladado a los pacientes con MM de más edad. Es obvio que la ventaja de las QTAD/TA sobre las anteriores opciones de tratamiento se debe a su mayor potencia antitumoral. De hecho, el concepto de RC surge de las respuestas obtenidas con los primeros procedimientos de QTAD/TA<sup>8</sup>. Aunque el valor de este parámetro ha sido objeto de una larga y a veces apasionada controversia, la abundante evidencia ya disponible ha confirmado que, en el MM, la profundidad de la respuesta, particularmente RC, se asocia con mejores índices de SLP y de supervivencia<sup>9</sup>.

## Definiciones

La primera propuesta de normalización de los modelos de respuesta en pacientes con MM de nuevo diagnóstico tratados con QTAD/TA, (comúnmente denominada de Bladé) fue elaborada en 1998 por consenso del Subcomité de Mieloma del EBMT, del Myeloma Working Group (Autologous Blood and Marrow Trasplant Registry) y del International Bone Marrow Registry<sup>10</sup>. Esta clasificación incluyó los conceptos de RC, remisión parcial (RP), respuesta mínima (RM), enfermedad estable (EE) y recidiva/progresión. La exigencia de una respuesta estable con inmunofijación (IF) negativa y  $<5\%$  de células plasmáticas en la MO para confirmar RC, una definición aún vigente, constituye la principal aportación de esta clasificación respecto a otras anteriores. La clasificación IMWG (International Myeloma Working Group) de 2007<sup>11</sup>, básicamente conserva la definición anterior de RC, unifica como Muy Buena Respuesta Parcial otras respuestas intermedias entre RC y RP e intro-

# El papel del trasplante de progenitores hematopoyéticos en el mieloma múltiple: impacto de la respuesta y terapias de inducción, acondicionamiento, consolidación y mantenimiento

Dr. Juan José Lahuerta Palacios, Dr. Joaquín Martínez López, Dra. Nerea Castro Quismondo y  
Dra. María del Carmen Gómez del Castillo

duce un nuevo modelo de respuesta mejor que RC denominado “RC estricta” (RCe) que exige, además de los criterios de RC, la normalización de los ratios kappa/ lambda en suero y la ausencia de clonalidad plasmática en la biopsia de médula ósea por inmunohistoquímica o inmunofluorescencia. Debido fundamentalmente a los trabajos del Grupo Español de MM<sup>12</sup>, una reciente actualización de esta clasificación<sup>13</sup> incluye la remisión inmunofenotípica que, en el MM introduce, por primera vez el concepto de enfermedad mínima residual (EMR) basado en la demostración de la ausencia de células plasmáticas clonales en la médula ósea (MO) tras el análisis de  $>10^6$  células por citometría multiparamétrica

## Respuesta y significado clínico

### Respuesta parcial, respuesta mínima y enfermedad estable

RP, RM y EE constituyen niveles de respuestas menores asociados a mejores parámetros de supervivencia (SLP, TTP y SG) que otros pacientes con enfermedad progresiva. En un reciente estudio del Grupo Español de MM<sup>5</sup>, las medianas de SLP y SG de casos trasplantados que obtuvieron RP alcanzaron 23 y 49 meses, respectivamente, con una supervivencia a 12 años del 16%. En este mismo estudio, la supervivencia a 12 años de los casos con EE fue del 8%, en contraste con el 0% de los casos en progresión o recidiva. La RM, reintroducida recientemente en la clasificación IMWG, implica cierta mejora de la supervivencia, aunque los datos utilizados para su validación proceden de ensayos clínicos desarrollados en el contexto de tratamientos de rescate para MM avanzado<sup>14,15</sup>.

### Muy buena respuesta parcial (MBRP) o casi respuesta completa (cRC)

MBRP y cRC se alcanzan cuando la banda M se reduce  $\geq 90\%$  o cuando la electroforesis se negativiza. La clasificación IMWG las ha unificado bajo el nombre de MBRP. Estos tipos de respuesta fueron largamente utilizados por el Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) y otros grupos cooperativos, al no disponer de técnicas de inmunofijación. A pesar de que se ha proclamado su independencia como categoría pronóstica<sup>16</sup>, el beneficio aparente de obtener estas respuestas se debe a que, al no conocer los datos de la IF, engloban la RC (la llamada  $\geq$ VGPR). Tres estudios del GEM no han encontrado diferencias significativas entre estos tipos de respuesta respecto a RP<sup>5,17,18</sup>. Otros autores tampoco lograron encontrar diferencias respecto a RP en el contexto de QTAD/TA o en pacientes mayores o en pacientes tratados con talidomida o bortezomib o en MM en recidiva/progresión<sup>15,19,20</sup>.

### Respuesta completa

La importancia de alcanzar RC (definida por IF-,  $<5\%$  CP en MO y resolución de plasmocitomas extramedulares) es un concepto universalmente aceptado,

relacionado con mejores índices de SLP, TTP y SG<sup>9,16,21</sup>. Tanto en el ámbito del tratamiento con QTAD/TA como en pacientes mayores o en el tratamiento con nuevos agentes<sup>20</sup>, la RC es considerada un *end point* subrogado de mejor pronóstico y constituye un objetivo terapéutico esencial, especialmente en pacientes jóvenes candidatos a trasplante. A pesar de todo, la RC es un estado heterogéneo que no implica la curación –sólo el 28% de los pacientes trasplantados en RC permanecen vivos y libres de enfermedad a los 12 años<sup>5</sup>– y su efecto es heterogéneo, afectado por los diferentes tipos de tratamiento y la biología particular de cada caso de MM<sup>22</sup>. A pesar de todo, es probable que la RC, debido a la sensibilidad limitada de la inmunofijación, oculte estados de mejor respuesta, detectables por métodos más sensibles, actualmente en evaluación.

## Remisión completa estricta (RCe)

Probablemente por la asociación de IF–, un mejor método para observar enfermedad clonal en la MO, y la exigencia de la normalización de los ratios de cadenas ligeras libres en suero, este tipo de respuesta más exigente que RC, define también subgrupos de mejor pronóstico, como sugiere un reciente estudio de la Clínica Mayo<sup>23</sup>, en el que la supervivencia a 4 años de los casos en RCe alcanzó el 86%, en contraste con el 60% en los pacientes en RC.

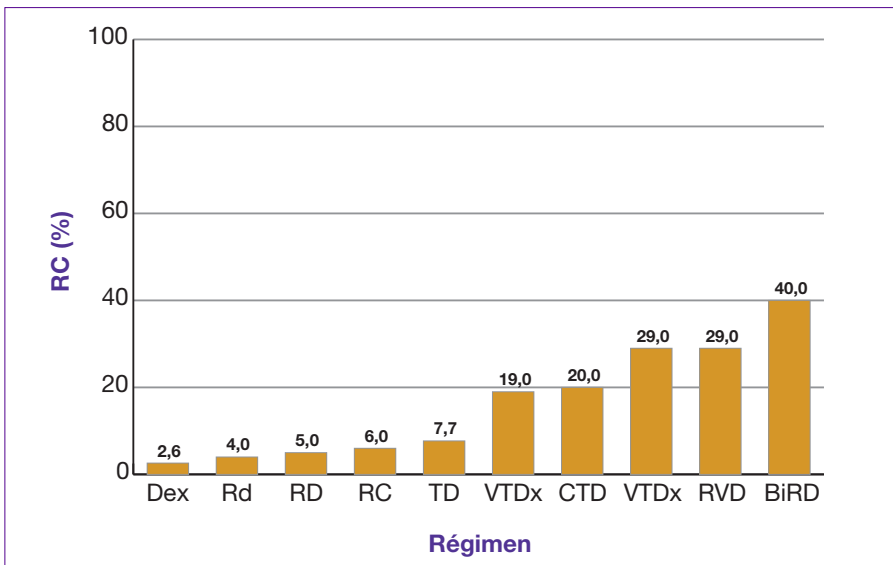


Figura 1. Índices de remisión completa obtenidos con los regímenes de inducción más representativos

# El papel del trasplante de progenitores hematopoyéticos en el mieloma múltiple: impacto de la respuesta y terapias de inducción, acondicionamiento, consolidación y mantenimiento

Dr. Juan José Lahuerta Palacios, Dr. Joaquín Martínez López, Dra. Nerea Castro Quismondo y  
Dra. María del Carmen Gómez del Castillo

## Remisión inmunofenotípica

En el MM, con una sensibilidad próxima a las técnicas de PCR, la citometría de flujo multiparamétrica de alta sensibilidad (>4 colores) alcanza niveles de detección entre  $10^{-4}$  y  $10^{-5}$ . Los análisis del GEM en los ensayos GEM2000 y GEM05 han demostrado que el pronóstico de los pacientes con MM que alcanzan remisión inmunofenotípica se asocia con mejor SLP y SG que la RC convencional<sup>24</sup>, especialmente si la técnica se combina con la normalización de los tests de cadenas ligeras libres en suero<sup>12</sup>. En estos estudios los casos con RC y EMR+ o ratios  $\kappa/\lambda$  anormales presentan un pronóstico próximo al de la RP, sugiriendo un nuevo dintel de respuesta oculto en la definición de RC, cuyo significado a largo plazo aún debe ser investigado.

## Significado de las respuesta intermedias en el contexto de estrategias de tratamiento secuencial en MM de nuevo diagnóstico

Cuanto mejor es la respuesta a la inducción, mejor es la respuesta al trasplante<sup>18</sup> y esta relación se mantiene también entre la respuesta al trasplante y la respuesta a la consolidación<sup>25</sup>. Por tanto, las respuestas intermedias RP, MBRP o cRC, que consideradas como *end point* probablemente no definen pronósticos diferentes, sí establecen, sin embargo, diferentes posibilidades de alcanzar RC. En el estudio GEM2000 el índice de RC post-QTAD/TA fue del 52% y del 36%, respectivamente, en los casos en cRC o RP antes del trasplante<sup>18</sup>. También la persistencia de quimiosensibilidad a lo largo de las etapas del tratamiento establece diferencias en el significado de un tipo de respuesta determinada, de manera que la no progresión en la calidad de la respuesta tras el procedimiento de trasplante empeora el pronóstico respecto a un nivel de respuesta equivalente que progresa desde un nivel de respuesta inferior procedente del efecto terapéutico de la inducción.

## La inducción pre-trasplante en pacientes con MM de nuevo diagnóstico

El objetivo de la inducción es lograr la máxima respuesta posible en un tiempo relativamente corto, controlar la enfermedad y permitir la recolección de progenitores hematopoyéticos. No existe un estándar establecido acerca del número de ciclos ni se ha definido un esquema particular como tratamiento de elección.

Teniendo en cuenta la complejidad y el número de tratamientos que finalmente intervienen en la supervivencia de los pacientes con MM (varias etapas en primera línea y los frecuentemente múltiples tratamientos de rescate), los índices de respuesta, de MBRP y de RC parecen *end points* más adecuados para valorar la eficacia de los tratamientos de inducción.



Como referencia, los índices de respuesta y de RC obtenidos por los mejores esquemas basados en la antigua quimioterapia convencional, como dexametasona, VAD o VBMCP, oscilan entre el 50-70 y el 3-10% respectivamente<sup>26-28</sup>.

La tabla I muestra los porcentajes de RC en inducción comunicados con las combinaciones más representativas que incluyen alguno de los nuevos fármacos. Considerando sólo asociaciones binarias, en los ensayos fase III GIMEMA-0305<sup>29</sup> y GEM05menos65<sup>30</sup> las combinaciones de talidomida con dexametasona (TD) fueron inferiores a VTD (bortezomib-talidomida-dexametasona) tanto en términos de RC como de SLP. En el estudio italiano, los valores de SLP a 3 años para ambos esquemas fue del 56% vs. 68% ( $p = 0,005$ ) mientras que en el estudio español la mediana de SLP con VTD no había sido alcanzada en el momento del estudio vs. 27 meses en los casos tratados con TD ( $p = 0,006$ ). En ambos estudios los índices de RC con TD alcanzaron el 5% y el 14% respectivamente. En los mismos estudios, las RC obtenidas con VTD fueron del 19 y del 31% respectivamente. En un ensayo de la Clínica Mayo, las combinaciones de lenalidomida más dexametasona (Rd/D) no superaron el 5% de RC. También los resultados de bortezomib-dexametasona (VD) en el estudio IFM2007-02 fueron inferiores a VTD, a pesar de que en esta combinación las dosis de bortezomib habían sido reducidas a 1 mg/m<sup>2</sup>. En todos los casos, la inferioridad de TD, Rd/d o VD se trasladó a peor rendimiento del trasplante respecto a la utilización de VTD en la inducción.

El estudio fase III HOVON 65 MM / GMMG-HD4<sup>31</sup>, ha demostrado por primera vez diferencias significativas en supervivencia a favor de la inducción con

**Tabla I**

**Incremento de las respuestas de mejor calidad tras el trasplante, en función de la respuesta a la inducción**

Referencia	Pauta	Respuesta a la inducción (%)		Respuesta al trasplante (%)		RC o $\geq$ RC adicionales (%)
		$\geq$ cRC	RC	$\geq$ cRC	RC	
Cavo M <sup>29</sup>	TD		5		32	27
	VTD		19		44	25
Harousseau JL <sup>68</sup>	VAD	6		18		12
	BD	15		35		20
Jakubowiak AJ <sup>69</sup>	PAD	37		57		20
Rosñol L <sup>30</sup>	TD		14		37	23
	VBMCP/VBAD/V		23		49	26
	VTD		31		50	21

# El papel del trasplante de progenitores hematopoyéticos en el mieloma múltiple: impacto de la respuesta y terapias de inducción, acondicionamiento, consolidación y mantenimiento

*Dr. Juan José Lahuerta Palacios, Dr. Joaquín Martínez López, Dra. Nerea Castro Quismondo y Dra. María del Carmen Gómez del Castillo*

una triple combinación con bortezomib, doxorubicina y dexametasona (PAD) respecto a VAD, a pesar del modesto incremento en los índices de RC que esta combinación obtuvo, comparada con el tratamiento convencional (11% vs. 5%).

Las combinaciones de 3 fármacos, especialmente VTD, ofrecen por el momento los mejores índices de eficacia en inducción. Los resultados consolidados del ensayo GIMEMA-0305<sup>29</sup> han demostrado que VTD, respecto a TD, ofrece mejores índices de RC tras la inducción (19% vs. 5%), mejores índices de RC tras el trasplante (42% vs. 30%) y mejores resultados tras la consolidación (58% vs. 41%), a pesar de que en este estudio sólo se utilizaron 3 ciclos de inducción. También el ensayo fase III GEM05menos65, que compara 6 ciclos de VTD vs. TD vs. QT/V ha demostrado mejores índices de RC y SLP para VTD, combinación que también superó a TD en la resolución de plasmocitomas extramedulares, casos en los VTD logró un 35% de RC vs. 0% con TD ó 22% utilizando quimioterapia seguida de V (0,02).

Otras combinaciones de 3 fármacos eficaces como bortezomib, ciclofosfamida o dexametasona, o ciclofosfamida, talidomida y dexametasona o talidomida doxorubicina y dexametasona ofrecen mejores resultados que sus combinaciones binarias. Aunque en fase III no se han analizado todas las comparaciones posibles, los estudios fase II no sugieren mejores resultados que VTD y su utilización puede depender de la disponibilidad de fármacos o de la experiencia acumulada en cada grupo de trabajo.

Justificada por su menor toxicidad, la sustitución de talidomida por lenalidomida en la combinación VTD (VRD) se encuentra actualmente en evaluación. En un estudio fase II<sup>32</sup> los índices de RC obtenidos por VRD alcanzaron el 37%. En contra de otras estimaciones previas, la inclusión de lenalidomida no deterioró la recolección de células CD34+.

En fase II, la utilización de otras combinaciones triples o cuádruples de bortezomib, lenalidomida, ciclofosfamida y dexametasona no ofrecen mejores índices de eficacia aunque incrementan la toxicidad<sup>33</sup>.

Las expectativas iniciales derivadas de los subanálisis del estudio VISTA acerca de la capacidad de bortezomib para revertir el mal pronóstico relacionado con la presencia de t(4;14) no se han visto plenamente ratificadas. Aunque algunos estudios confirman que bortezomib podría soslayar el efecto adverso de esta traslocación<sup>29,31</sup>, en otros<sup>30,34</sup>, combinaciones incluyendo bortezomib, incluso VTD, mejoran las expectativas de los pacientes con esta anomalía, aunque no resuelven completamente el mal pronóstico relacionado con t(4;14). Algo similar ocurre con la del(17p).

## Acondicionamiento con QT a alta dosis y trasplante autólogo

En los pacientes con MM, la utilización de QTAD/TC, con o sin radioterapia corporal total (RCT), respecto a la quimioterapia convencional, ha demostrado mejores índices de respuesta, de RC, de SLP y en algunos estudios de SG<sup>35,36</sup>. El IFM fue el primero en llevar a cabo un ensayo aleatorizado demostrando la superioridad de la QTAD/TA respecto a QT convencional en pacientes menores de 65 años<sup>35</sup>. En este estudio la QTAD/TA mejoró significativamente los índices de respuesta, la SLE y la SG. Estos resultados fueron posteriormente confirmados por el Medical Research Council (MRC) VII trial<sup>36</sup>. Como consecuencia, la QTAD/TA fue introducida como tratamiento estándar en 1.ª línea de pacientes con MM jóvenes con función renal normal.

Tras los casos iniciales informados por McElwain and Powles<sup>8</sup>, la posterior demostración de una relación directa entre la intensidad de la dosis de melfalán y la respuesta dio paso al uso generalizado de 2 regímenes de acondicionamiento: el primero fue descrito por el grupo de Arkansas utilizando RCT más 140 mg/m<sup>2</sup> de melfalán<sup>37</sup>. En 1992, el mismo grupo utilizó como acondicionamiento 200 mg/m<sup>2</sup> de melfalán (MEL200)<sup>38</sup>. Tras el ensayo aleatorizado IFM-9502<sup>39</sup> que comparó ambos regímenes, MEL200 fue considerado un estándar universal ya que, respecto a RTC + melfalán a 140 mg/m<sup>2</sup>, fue menos tóxico y demostró una tendencia estadísticamente no significativa hacia mejor SG.

## Trasplante autólogo en tándem

Con el propósito de mejorar los resultados de un primer trasplante, el grupo de Arkansas aplicó una estrategia de doble trasplante secuencial con resultados esperanzadores<sup>40</sup>. Tras un estudio fase II caso-control del grupo español<sup>41</sup>, ensayos aleatorizados posteriores desarrollados por grupos cooperativos europeos<sup>42,43</sup> demostraron que el beneficio del segundo trasplante depende de la respuesta al primer procedimiento y que los casos en RC inicial con el segundo trasplante no obtienen ninguna mejoría en sus expectativas. Respecto al tratamiento con un solo trasplante, con trasplante en tándem sólo los casos con  $\leq$ MBRP después del primer trasplante lograron mejor SG. Aunque formalmente esta evidencia permanece vigente, por su coste y agresividad, por las expectativas surgidas ante los nuevos tratamientos de consolidación-mantenimiento y por considerar la posibilidad de reservar los segundos trasplantes autólogos en tratamientos de rescate, la utilización en 1.ª línea de estas estrategias de doble trasplante se ha reducido notablemente.

## Otros esquemas de acondicionamiento

La investigación clínica dirigida a mejorar la eficacia de la QTAD/TA utilizando fármacos como ciclofosfamida, tiotepa, BCNU, dacarbazina, idarubicina o

# El papel del trasplante de progenitores hematopoyéticos en el mieloma múltiple: impacto de la respuesta y terapias de inducción, acondicionamiento, consolidación y mantenimiento

Dr. Juan José Lahuerta Palacios, Dr. Joaquín Martínez López, Dra. Nerea Castro Quismondo y  
Dra. María del Carmen Gómez del Castillo

etopósido no ha ofrecido resultado concluyentes<sup>44-48</sup>. En base a la orientación de dos estudios retrospectivos del grupo español que mostraron mayores índices de RC y una tendencia para mejor SLE y SG<sup>49,50</sup>, la combinación busulfán oral más melfalán (BUMEL) fue seleccionada como acondicionamiento del primer trasplante en el protocolo GEM\_MM2000. Sin embargo, después de un primer análisis en 225 casos que demostró mayor incidencia de enfermedad veno-oclusiva hepática, BUMEL fue sustituido por MEL200 en el tratamiento de 524 pacientes subsiguientes. La comparación de ambas cohortes<sup>51</sup> demostró mayor TRM por enfermedad veno-oclusiva en BUMEL. Aunque la SLP fue significativamente mejor con BUMEL que con MEL200; probablemente debido a diferencias en el acceso a los nuevos fármacos en los tratamientos de rescate, no se observaron diferencias de SG. Ya que busulfán en formulación intravenosa reduce la toxicidad y aumenta la eficacia, un esquema como BUMEL pero utilizando busulfán intravenoso podría mejorar la eficacia de MEL200.

## *Efecto del trasplante autólogo en relación a los resultados de la inducción*

Como muestra la tabla I, el trasplante autólogo incrementa en el 20-25% los índices de RC obtenidos tras la inducción. En el estudio GIMEMA-0305<sup>29</sup>, con TD en inducción, tras el trasplante el porcentaje de RC subió desde el 5% hasta el 25% y con VTD desde el 19% al 44%. En GEM05menos65<sup>30</sup>, el porcentaje de RC con TD fue del 14% antes del trasplante y del 37% después, con VTD ascendió desde el 31% al 52% y con VBMCP/VBAD/VD desde el 23% al 43%.

## *Revisando el papel del trasplante autólogo en la era de los nuevos agentes*

El trasplante autólogo, preferiblemente acondicionado con MEL200, sigue siendo el tratamiento que concita el mayor consenso en el tratamiento de 1.<sup>a</sup> línea de los pacientes más jóvenes<sup>2,52,53</sup>. Aunque la QTAD/TA incrementa la profundidad de la respuesta tras la inducción, prolonga la SLP y probablemente la SG, también con los nuevos agentes, algunos autores consideran que su papel en el tratamiento del MM debe ser revisado comprobando su necesidad (trasplante vs. no trasplante) o el momento óptimo de su aplicación (trasplante precoz en 1.<sup>a</sup> línea vs. trasplante tardío tras la recaída/progresión). En ambos escenarios, sin embargo, datos ya disponibles reafirman la posición actual del trasplante autólogo.

En el estudio aleatorizado ECOG E4A03, a partir del 4.<sup>a</sup> ciclo de lenalidomida y dexametasona (dosis total 480 ó 160 mg) los pacientes fueron trasplantados (la mayoría  $\leq 65$  años) o continuaron con el tratamiento a criterio del investigador. En un *landmark* realizado a partir del 4.<sup>o</sup> ciclo con una mediana de segui-

miento de 36 meses<sup>54</sup>, los pacientes menores de 65 años trasplantados presentaban mejor SLP y SG que los de su misma edad tratados sólo con lenalidomida y dexametasona en ciclos continuos. En multivariable, los HR en trasplante precoz para PFS oscilaron, según los grupos de edad, entre 0,39 y 0,51 (trasplante vs. lenalidomida-dexametasona,  $p < 0,001$ ) y los de OS entre 0,45 y 0,47 ( $p = 0,001$ ). En un estudio italiano<sup>55</sup> fase III que compara 6 ciclos de MPR vs. trasplante en tándem (con 4 ciclos previos de lenalidomida-dexametasona en ambos brazos), tras una mediana de seguimiento de 20 meses la PFS fue 68% en MPR y 78% en MEL200 (HR: 0,58,  $p = 0,006$ ). Otros dos estudios diseñados para analizar el papel del trasplante en primera línea o en recaída/progresión no han ofrecido resultados por el momento.

## Consolidación con nuevos agentes después del trasplante

En el contexto del estudio GIMEMA MM0305<sup>29</sup> la consolidación post-trasplante con 2 ciclos de VTD incrementó la tasa de RC en un 14%, aunque el efecto más llamativo fue un incremento adicional de un 21% de las respuestas moleculares, mientras que la mejoría relacionada con la administración de TD incrementó las RC en un 4% y en el 14% las remisiones moleculares (VTD vs. TD  $p = 0,002$  y  $0,005$ , respectivamente). Resultados similares se obtienen en un análisis preliminar del IFM2008<sup>56</sup>. En este ensayo clínico, tras 4 ciclos de consolidación con VRD, el índice de respuestas de calidad post-trasplante (RC + RCe) se incrementó un 14%, el mismo valor que se obtuvo con dos ciclos del mismo tratamiento en un estudio fase II desarrollado en el grupo de Toulouse<sup>56</sup>.

La consolidación con bortezomib en monoterapia (20 dosis de  $1,3 \text{ mg/m}^2$  administradas en 21 semanas a partir del 3.º mes del trasplante), evaluada en un ensayo fase III del Grupo Nórdico<sup>57</sup> ha demostrado un incremento del 12% en las respuestas  $\geq$ MBRP y una mejoría de la PFS desde 20 meses en el grupo control hasta 27 meses en los casos consolidados con bortezomib ( $p = 0,002$  y  $0,002$ ).

Otros estudios dirigidos a valorar el impacto de RVD tras el trasplante (*bone marrow transplantation / Clinical Trials Network study*) o la sustitución del trasplante por la consolidación con VRD (*IFM/Dana-Farber Cancer Institute [DFCI] 2009 trial*) se encuentran actualmente en desarrollo.

## Tratamientos de mantenimiento

En los años 80-90, los esfuerzos para mejorar el mal pronóstico del MM con esquemas de mantenimiento basados en interferón (IFN) obtuvieron resultados muy limitados con mejorías en la SG a 3 años del 4% según el metaanálisis realizado por The Myeloma Trialists' Collaborative Group<sup>58,59</sup>. La combina-

# El papel del trasplante de progenitores hematopoyéticos en el mieloma múltiple: impacto de la respuesta y terapias de inducción, acondicionamiento, consolidación y mantenimiento

*Dr. Juan José Lahuerta Palacios, Dr. Joaquín Martínez López, Dra. Nerea Castro Quismondo y Dra. María del Carmen Gómez del Castillo*

ción de prednisona con IFN mejoró los resultados en SLP pero no se obtuvo evidencia de mejoría en los índices de supervivencia<sup>60</sup>. Talidomida fue el primero de los nuevos fármacos en ser utilizado en programas de mantenimiento post-trasplante. Actualmente se dispone de datos consolidados de 4 ensayos fase III, desarrollados por los grupos de Arkansas<sup>61</sup>, IFM<sup>62</sup>, HOVON<sup>63</sup> y el grupo australiano de MM<sup>64</sup>. En todos ellos se objetivaron mejoras significativas en SLP/SLE, pero sólo en dos las ganancias de supervivencia resultaron significativas. A pesar de todo, probablemente debido a la elevada frecuencia de neuropatía periférica (33-60%), severa en el 7-10% de los casos y las elevadas tasas de abandono por esta razón, en mantenimiento post-trasplante, talidomida ha sido escasamente utilizada.

Debido a su mejor perfil de toxicidad, lenalidomida parece mejor candidato como fármaco de mantenimiento. En pacientes candidatos a trasplante están disponibles datos de análisis intermedios de dos estudios fase III desarrollados por el IFM<sup>65</sup> y el consorcio americano CALGB/ ECOG/ BMTCTN<sup>66</sup>, ambos actualizados en el IWM de 2011.

El ensayo clínico IFM 2005-02 estudia el efecto de lenalidomida (10-15 mg/ en pauta continua) vs. placebo en 614 pacientes sometidos a trasplante autólogo en 1.ª línea, tras una breve consolidación post-QTAD/TA con lenalidomida (dos ciclos de 21 d con 25 mg/d). Los resultados preliminares, tras una mediana de seguimiento de 36 meses, demuestran importantes diferencias en los índices de SLP a favor del mantenimiento con lenalidomida (mediana de SLP 24 m en la rama de placebo vs. 42 m en la de tratamiento, HR: 0,5;  $p < 10^{-8}$ ), estas diferencias son independientes del tipo de respuesta, de la presencia o no de del(13), del nivel de B2M o del tipo de inducción utilizado. En el estudio multivariable, los factores de buen pronóstico significativos fueron la obtención de  $\geq$ MBRP y la utilización de lenalidomida de mantenimiento. Sólo el 0,6% de los casos abandonaron el tratamiento por efectos adverso severos. Debido a la mayor incidencia de segundas neoplasias primarias (SNP) (7,5% en la rama lenalidomida vs. 1,9% en la del placebo), el estudio ha sido detenido. Aunque la frecuencia de SNP no parece mayor que la observada en otros tipos de tratamiento en el MM<sup>67</sup>, la ausencia de diferencias en los índices de SG inclinaron a los investigadores por esta solución. En este estudio la mayor frecuencia de SNP se observó en la rama de lenalidomida a partir del mes 18 del inicio del mantenimiento. La frecuencia de SNP también se incrementó en pacientes con  $\geq$ 55 años o ISS avanzado y en aquellos que fueron tratados con DCEP en la inducción.

Con un diseño semejante al estudio francés, el ensayo fase III CALGB 100104, utiliza lenalidomida 10-15 mg/d vs. placebo después del trasplante. Con 460 pacientes incluidos en el ensayo y un seguimiento de 28 m, sus resultados revelan los obtenidos por el estudio IFM (medianas de TTP del 31% vs. 49%), aun-

que, a diferencia del estudio francés, en este estudio ya se observan nítidas diferencias en los perfiles de supervivencia con 39 pacientes fallecidos en el brazo placebo vs. 23 en la rama de lenalidomida ( $p = 0,01$ ). Como en el estudio IFM, la incidencia de SNP alcanza el 7,8% con lenalidomida vs. el 1,7% en la rama de placebo.

## Bibliografía

1. Koreth J, Cutler CS, Djulbegovic B et al. High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:183-196.
2. Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A et al. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood* 2011 Jun 9;117(23):6063-6073.
3. Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomized trial. *Lancet Oncol* 2010 Oct;11(10):934-941.
4. Blade J, Rosinol L. Refining "total therapy" for myeloma. *Blood* 2010 May 27;115(21):4152-4153.
5. Martínez-López J, Bladé J, Mateos MV et al. Long-term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation. *Blood* 2011 Apr 11.
6. Turesson I, Vélez 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 Feb 10;28(5):830-834.
7. Ludwig H, Bolejack V, Crowley J et al. Survival and years of life lost in different age cohorts of patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2010;28:1599-1605.
8. McElwain TJ, Powles RL. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet* 1983;2:822-824.
9. van de Velde HJ, Liu X, Chen G, Cakana A, Deraedt W, Bayssas M. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica* 2007;92:1399-1406.
10. Bladé J, Samson D, Reece D et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *Br J Haematol* 1998;102:1115-1123.
11. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2007;21:1134.
12. Paiva B, Martínez-López J, Vidriales MB et al. Comparison of immunofixation, serum free light chain, and immunophenotyping for response evaluation and prognostication in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011 Apr 20;29(12):1627-1633.
13. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 2011 May 5;117(18):4691-4695.

# El papel del trasplante de progenitores hematopoyéticos en el mieloma múltiple: impacto de la respuesta y terapias de inducción, acondicionamiento, consolidación y mantenimiento

*Dr. Juan José Lahuerta Palacios, Dr. Joaquín Martínez López, Dra. Nerea Castro Quismondo y Dra. María del Carmen Gómez del Castillo*

14. Anderson KC, Kyle RA, Rajkumar SV, Stewart AK, Weber D, Richardson P. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. *Leukemia* 2008;22:231-239.
15. Niesvizky R, Richardson PG, Rajkumar SV et al. The relationship between quality of response and clinical benefit for patients treated on the bortezomib arm of the international, randomized, phase 3 APEX trial in relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol* 2008;143:46-53.
16. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H. The role of complete response in multiple myeloma. *Blood* 2009;114:3139-3146.
17. Lahuerta JJ, Martínez-López J, Serna JD et al. Remission status defined by immunofixation vs. electrophoresis after autologous transplantation has a major impact on the outcome of multiple myeloma patients. *Br J Haematol* 2000;109:438-446.
18. Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J et al. Influence of Pre- and Post-Transplantation Responses on Outcome of Patients With Multiple Myeloma: Sequential Improvement of Response and Achievement of Complete Response Are Associated With Longer Survival. *J Clin Oncol* 2008;26:5775-5782.
19. Wang M, Delasalle K, Thomas S, Giral S, Alexanian R. Complete Remission Represents the Major Surrogate Marker of Long Survival in Multiple Myeloma. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2006;108.
20. Gay F, Larocca A, Wijermans P et al. Complete response correlates with long-term progression-free and overall survival in elderly myeloma treated with novel agents: analysis of 1175 patients. *Blood* 2011 Mar 17;117(11):3025-3031.
21. Chanan-Khan AA, Giral S. Importance of Achieving a Complete Response in Multiple Myeloma, and the Impact of Novel Agents. *J Clin Oncol* 2010 May 20;28(15):2612-2624.
22. Ludwig H, Beksac M, Bladé J et al. Multiple myeloma treatment strategies with novel agents in 2011: a European perspective. *Oncologist* 2011;16(4):388-403.
23. Kapoor P, Kumar S, Dispenzieri A et al. Survival outcomes of patients with multiple myeloma achieving stringent complete response following upfront autologous stem cell transplantation. *J Clin Oncol* 2011;29:abstr 8069.
24. Paiva B, Vidriales MB, Cerveró J et al. Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation. *Blood* 2008;112:4017-4023.
25. Terragna C, Zamagni E, Petrucci MT et al. Molecular Remission After Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone Compared with Thalidomide-Dexamethasone as Consolidation Therapy Following Double Autologous Transplantation for Multiple Myeloma: Results of a Qualitative and Quantitative Analysis. *ASH Annual Meeting Abstracts*;116.
26. Alexanian R, Barlogie B, Tucker S. VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. *Am J Hematol* 1990;33:86-89.
27. Alexanian R, Dimopoulos MA, Delasalle K, Barlogie B. Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood* 1992;80:887-890.
28. Oken MM, Harrington DP, Abramson N, Kyle RA, Knospe W, Glick JH. Comparison of melphalan and prednisone with vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide, and prednisone in the treatment of multiple myeloma: results of Eastern Cooperative Oncology Group Study E2479. *Cancer* 1997;79:1561-1567.
29. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomized phase 3 study. *Lancet* 2010 Dec 18;376(9758):2075-2085.



30. Rosinol L, Cibeira MT, Mateos MV et al. A Phase III PETHEMA/GEM Study of Induction Therapy Prior Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) In Multiple Myeloma: Superiority of VTD (Bortezomib/Thalidomide/Dexamethasone) Over TD and VBMCP/VBAD Plus Bortezomib. ASH Annual Meeting Abstracts;116.
31. Sonneveld P, Schmidt-Wolf I, van der Holt B et al. HOVON-65/GMMG-HD4 Randomized Phase III Trial Comparing Bortezomib, Doxorubicin, Dexamethasone (PAD) Vs VAD Followed by High-Dose Melphalan (HDM) and Maintenance with Bortezomib or Thalidomide In Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM). ASH Annual Meeting Abstracts;116.
32. Richardson PG, Weller E, Lonial S et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010 Aug 5;116(5):679-686.
33. Kumar S, Flinn IW, Richardson PG et al. Novel Three- and Four-Drug Combination Regimens of Bortezomib, Dexamethasone, Cyclophosphamide, and Lenalidomide, for Previously Untreated Multiple Myeloma: Results From the Multi-Center, Randomized, Phase 2 EVOLUTION Study. ASH Annual Meeting Abstracts;116.
34. Avet-Loiseau H, Soulier J, Femand JP et al. Impact of high-risk cytogenetics and prior therapy on outcomes in patients with advanced relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone. *Leukemia* 2010 Mar;24(3):623-628.
35. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM et al. A Prospective, Randomized Trial of Autologous Bone Marrow Transplantation and Chemotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 1996; 335:91-97.
36. Child JA, Morgan GJ, Davies FE et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:1875-1883.
37. Barlogie B, Alexanian R, Dicke KA et al. High-dose chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation for resistant multiple myeloma. *Blood* 1987;70:869-872.
38. Jagannath S, Vesole DH, Glenn L, Crowley J, Barlogie B. Low-risk intensive therapy for multiple myeloma with combined autologous bone marrow and blood stem cell support. *Blood* 1992;80:1666-1672.
39. Moreau P, Facon T, Attal M et al. Comparison of 200 mg/m<sup>2</sup> melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m<sup>2</sup> melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial. *Blood* 2002;99:731-735.
40. Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR et al. Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 1999;93:55-65.
41. Lahuerta JJ, Grande C, Martínez-López J et al. Tandem transplants with different high-dose regimens improve the complete remission rates in multiple myeloma. Results of a Grupo Español de Síndromes Linfoproliferativos/Transplante Autólogo de Médula Ósea phase II trial. *Br J Haematol* 2003;120:296-303.
42. Attal M, Harousseau JL, Facon T et al. Single versus double transplantation in myeloma: a prospective randomized trial of the Inter Groupe Francophone du Myelome *Blood* 2000;96:557a.
43. Cavo M, Tosi P, Zamagni E et al. Prospective, Randomized Study of Single Compared With Double Autologous Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma: Bologna 96 Clinical Study. *J Clin Oncol.* 2007 Jun 10;25(17):2434-41.
44. Adkins D, Salzman D, Boldt DH et al. Phase I trial of dacarbazine with cyclophosphamide, etoposido, carmustine, and autologous bone marrow transplantation for advanced lymphoma and myeloma. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1992;11:1161 (abst).

# El papel del trasplante de progenitores hematopoyéticos en el mieloma múltiple: impacto de la respuesta y terapias de inducción, acondicionamiento, consolidación y mantenimiento

*Dr. Juan José Lahuerta Palacios, Dr. Joaquín Martínez López, Dra. Nerea Castro Quismondo y  
Dra. María del Carmen Gómez del Castillo*

45. Benson DM, Jr., Elder PJ, Lin TS et al. High-dose melphalan versus busulfan, cyclophosphamide, and etoposide as preparative regimens for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Leuk Res* 2007;31:1069-1075.
46. Desikan KR, Tricot G, Dhodapkar M et al. Melphalan plus total body irradiation (MEL-TBI) or cyclophosphamide (MEL-CY) as a conditioning regimen with second autotransplant in responding patients with myeloma is inferior compared to historical controls receiving tandem transplants with melphalan alone. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:483-487.
47. Dimopoulos MA, Alexanian R, Przepiorka D et al. Thiotepa, busulfan, and cyclophosphamide: a new preparative regimen for autologous marrow or blood stem cell transplantation in high-risk multiple myeloma. *Blood* 1993;82:2324-2328.
48. Ventura GJ, Barlogie B, Hester JP et al. High dose cyclophosphamide, BCNU and VP-16 with autologous blood stem cell support for refractory multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1990;5:265-268.
49. Lahuerta JJ, Grande C, Blade J et al. Myeloablative treatments for multiple myeloma: update of a comparative study of different regimens used in patients from the Spanish registry for transplantation in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2002;43:67-74.
50. Lahuerta JJ, Martínez-López J, Grande C et al. Conditioning regimens in autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparative study of efficacy and toxicity from the Spanish Registry for Transplantation in Multiple Myeloma. *Br J Haematol* 2000;109:138-147.
51. Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J et al. Busulfan 12 mg/kg plus melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> versus melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> as conditioning regimens for autologous transplantation in newly diagnosed multiple myeloma patients included in the PETHEMA/GEM2000 study. *Haematologica* 2010 Nov;95(11):1913-1920.
52. Blade J, Rosinol L, Cibeira MT, Rovira M, Carreras E. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma beyond 2010. *Blood*:blood-2009-2008-238196.
53. Ludwig H, Beksac M, Bladé J et al. Multiple Myeloma Treatment Strategies with Novel Agents in 2011: A European Perspective. *Oncologist* 2011;16(4):388-403.
54. Siegel DSd, Jacobus S, Rajkumar SV et al. Outcome with Lenalidomide Plus Dexamethasone Followed by Early Autologous Stem Cell Transplantation In the ECOG E4A03 Randomized Clinical Trial. *ASH Annual Meeting Abstracts*;116.
55. Boccadoro M, Cavallo F, Nagler A et al. Melphalan/prednisone/lenalidomide versus high-dose melphalan and autologous transplantation in newly diagnosed multiple myeloma patients: A phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:abstr 8020.
56. Roussel M, Dorr G, Vaillant W, Huynh A, Attal M. Consolidation with Bortezomib, Thalidomide and Dexamethasone After High Dose Therapy Is Feasible, Safe and Effective In De Novo Multiple Myeloma Patients Who Already Received New Drugs Containing-Induction Regimen. *ASH Annual Meeting Abstracts*;116.
57. Mellqvist UH, Gimsing P, Hjertner O et al. Improved progression free survival with bortezomib consolidation after high dose melphalan; results of a randomized phase III trial. *Haematologica* 2011;96:S31.
58. Myeloma Trialists' Collaborative Group. Interferon as therapy for multiple myeloma: an individual patient data overview of 24 randomized trials and 4012 patients. *Br J Haematol* 2001;113:1020-1034.
59. Ludwig H, Fritz E. Interferon in multiple myeloma--summary of treatment results and clinical implications. *Acta Oncol* 2000;39:815-821.

60. Salmon SE, Crowley JJ, Balcerzak SP et al. Interferon versus interferon plus prednisone remission maintenance therapy for multiple myeloma: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998;16:890-896.
61. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2006;354:1021-1030.
62. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006;108:3289-3294.
63. Lokhorst HM, van der Holt B, Zweegman S et al. A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood* 2010 Feb 11;115(6):1113-20.
64. Spencer A, Prince HM, Roberts AW et al. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *J Clin Oncol* 2009;27:1788-1793.
65. Attal M, Olivier P, Cances Lauwers V et al. Maintenance treatment with lenalidomide after transplantation for myeloma: analysis of secondary malignancies within the IFM 2005-02 trial. *Haematologica* 2011;96:S23.
66. McCarthy P, Owzar K, Anderson K et al. Phase III Intergroup study of lenalidomide versus placebo maintenance therapy following single autologous stem cell transplant for multiple myeloma: CALGB ECOG BMT-CTN 100104. *Haematologica* 2011;96:S24.
67. Hasskarl J, Ihorst G, de Pasquale D et al. Association of multiple myeloma with different neoplasms: systematic analysis in consecutive patients with myeloma. *Leuk Lymphoma* 2011 Feb;52(2):247-59.
68. Harousseau JL, Mathiot C, Attal M et al. VELCADE/Dexamethasone (Vel/D) Versus VAD as Induction Treatment Prior to Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM): Updated Results of the IFM 2005/01 Trial. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2007;110.
69. Jakubowiak AJ, Hofmeister CC, Campagnaro EL et al. Lenalidomide, bortezomib, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, and dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma: Initial results of phase I/II MMRC trial. *J Clin Oncol* 2009;27:5015-5022.