

Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](#)**Acta Haematologica Polonica**journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem**Praca poglądowa/Review**

Dwu-, trzy- i czterolekowe schematy w leczeniu pierwszoliniowym szpiczaka plazmocytozowego z uwzględnieniem efektów terapii z zastosowaniem bortezomibu



Two-, three- and four- drug regimens in the treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma including the effects of therapy with bortezomib

Artur Jurczyszyn^{1,*}, Norbert Grząśko², Jan Maciej Zaucha³

¹Klinika Hematologii Szpital Uniwersytecki, Ordynator: prof. dr hab. med. Aleksander Skotnicki, Kraków, Poland

²Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku SPSK Nr 1, Kierownik: dr hab. n.med. Marek Hus, Lublin, Poland

³Zakład Propedeutyki Onkologii GUM, Kierownik: prof. dr hab. med. Wiesław Kruszewski, Gdańsk, Poland

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 06.02.2013

Zaakceptowano: 06.06.2013

Dostępne online: 19.06.2013

Słowa kluczowe:

- szpiczak plazmocytozowy
- leczenie
- bortezomib

Keywords:

- Plasma cel myeloma
- Therapy
- Bortezomib

A B S T R A C T

The approval of bortezomib for the treatment of multiple myeloma in 2003 was a major breakthrough in the management of myeloma patients. Since then some combinations of bortezomib with other agents were proved to be active in preclinical investigations and were subsequently used in clinical trials testing new regimens. First observations with bortezomib-based combined therapies were made in patients with refractory and relapsed multiple myeloma, although there are rising data from studies with newly diagnosed myeloma patients, both elderly and autologous stem cell transplantation eligible. Commonly used combined therapies with bortezomib included regimens that combine this drug with corticosteroids, immunomodulatory drugs like thalidomide and lenalidomide, alkylating agents or anthracyclines. They were showed to be very active in producing high response rate and prolonged progression-free survival, although overall survival benefit was not demonstrated in a large proportion of studies, particularly in patients younger than 65 years and were given high-dose chemotherapy with autologous stem cell support. Moreover, multiagent combined therapies were showed to produce more adverse events and to be worse tolerated than combinations of bortezomib with only one or two drugs, which suggested a necessity for careful choosing a particular regimen to combine a good response rate and a survival benefit with a good quality of life, especially in elderly myeloma patients.

The last ASH conference 2012 provided further reports confirming the efficacy of bortezomib in the treatment of newly diagnosed myeloma, both in younger patients eligible for stem cell transplantation, and elderly who are not candidates for this procedure.

* Adres do korespondencji: Klinika Hematologii, Szpital Uniwersytecki, ul. Kopernika 17, 31-501 Kraków, Polska. Tel.: +48 601539077.

Adres email: mmjurczy@cyf-kr.edu.pl (A. Jurczyszyn).

Moreover, a few reports suggested that neurotoxicity associated with bortezomib might be significantly reduced with subcutaneous administration.

© 2013 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Wprowadzenie

Bortezomib, dipeptydowa pochodna kwasu borowego, jest specyficznym i odwracalnym inhibitorem hamującym aktywność chymotrypsynopodobną kompleksu katalitycznego proteasomu 26S, degradowanego wewnątrzkomórkowo białka wyznaczonego wcześniej ubikwityną [1]. Droga ubikwityna-proteasom odgrywa zasadniczą rolę w regulacji procesów istotnych dla przeżycia i proliferacji komórek, między innymi aktywacji czynnika transkrypcyjnego NF- κ B (*nuclear factor kappa B*) poprzez degradację jego inhibitora (I- κ B). Najistotniejszym mechanizmem działania bortezomibu w szpiczaku jest prawdopodobnie zahamowanie degradacji I- κ B, stabilizacja kompleksu inhibitora z NF- κ B i zahamowanie jego działania. Prowadzi to do apoptozy komórek szpiczakowych, zmniejszenia ich adhezji do komórek podścieliska szpiku oraz zmniejszenia sekrecji cytokin istotnych dla przeżycia komórek szpiczakowych, takich jak interleukina 6 (*interleukin 6*; IL-6), naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (*vascular endothelial growth factor*; VEGF), insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (*insulin-like growth factor 1*; IGF-1) i czynnik martwicy guza (*tumor necrosis factor*; TNF) [1].

Bortezomib został wstępnie zarejestrowany do leczenia szpiczaka plazmocytozy w 2003 roku na podstawie pozytywnych wyników dużego wieloośrodkowego badania klinicznego II fazy SUMMIT [2]. Dalsze potwierdzenie skuteczności bortezomibu przyniosły wyniki aktualizacji badania SUMMIT po dłuższym czasie obserwacji oraz wyniki kolejnego badania II fazy CREST [3, 4]. Natomiast ostateczne zaaprobowanie bortezomibu do leczenia szpiczaka nastąpiło w 2005 roku na podstawie badania III fazy APEX [5].

Wczesne badania laboratoryjne wykazały, że ekspozycja komórek szpiczaka na bortezomib w połączeniu z deksametazonem nasila ich apoptozę w porównaniu z samym bortezomibem [6]. Znalazło to potwierdzenie we wczesnych badaniach klinicznych z zastosowaniem bortezomibu [3, 4]. Inne badania przedkliniczne wykazały także, że bortezomib ma synergistyczny efekt z wieloma cytostatykami i uczuła komórki szpiczaka na ich działanie [7, 8]. Efektem tych obserwacji było wprowadzanie do terapii chorych na szpiczaka licznych kombinacji bortezomibu z jednym, dwoma lub większą ilością leków. Początkowo najczęściej dołączano deksametazon, jednak w większości nowszych badań taki układ stanowi jedynie podstawę, do której dodaje się kolejne leki.

Celem pracy jest omówienie opublikowanych badań dotyczących zastosowania bortezomibu w połączeniu z innymi lekami, które wykazały się istotną aktywnością w leczeniu indukującym szpiczaka z uwzględnieniem najnowszych doniesień przedstawionych na ostatnim zjeździe Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (*American Society of Hematology*; ASH) w 2012 roku.

Bortezomib i deksametazon

Leczenie skojarzone bortezomibem i deksametazonem było początkowo stosowane u chorych z opornym i nawrotowym szpiczakiem, jednak połączenie to okazało się także bardzo skuteczne w leczeniu pierwszoliniowym i było stosowane zarówno jako leczenie indukujące przed wysokodawkową chemioterapią wspomaganą przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (*autologous stem cell transplantation*; ASCT), jak i u chorych niekwalifikowanych do tej procedury. W badaniu II fazy przeprowadzonym przez francuską grupę badawczą IFM z zastosowaniem bortezomibu i deksametazonu uzyskano wysoki całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (*overall response rate*; ORR) wynoszący 66%, a bardzo duża liczba chorych uzyskała odpowiedź dobrej jakości (odpowiedź całkowita – *complete response*; CR 21% i odpowiedź bardzo dobra częściowa – *very good partial response*; VGPR 10%). Leczenie było równocześnie dobrze tolerowane i nie wpływało negatywnie na pozyskanie krwiotwórczych komórek macierzystych [9]. W innym badaniu uzyskano jeszcze bardziej zachęcające wyniki z ORR wynoszącym 90%, w tym CR i niemal CR (*near CR*; nCR) 19% oraz \geq VGPR 42%, a dodanie deksametazonu u chorych, którzy nie uzyskali przynajmniej częściowej odpowiedzi (*partial response*; PR) po dwóch cyklach monoterapii bortezomibem, poprawiło jakość odpowiedzi u 77% z nich. Po okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 49 miesięcy, mediana czasu całkowitego przeżycia (*overall survival*; OS) nie została osiągnięta przy prawdopodobieństwie przeżycia 4 lat wynoszącym 67%. Także w tej grupie pacjentów zastosowanie bortezomibu z deksametazonem w pierwszej linii leczenia nie upośledzało mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych i pozwalało na skuteczne wykonanie ASCT [10].

Bortezomib i leki immunomodulujące

Talidomid

Pierwszym z nowych leków, które istotnie poprawiły rokowanie chorych na szpiczaka, był talidomid [11]. Bardzo skuteczną kombinacją u pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem kwalifikowanych do ASCT okazało się jego połączenie z bortezomibem. W badaniu III fazy przeprowadzonym przez włoską grupę GIMEMA porównano skuteczność schematów VTD (bortezomib 1,3 mg/m² w dniach 1., 4., 8. i 11., talidomid 200 mg/d, deksametazon) oraz TD (talidomid, deksametazon) jako leczenia indukującego i konsolidującego przed i po tandemowym ASCT [12]. Badanie wykazało istotne zwiększenie odsetka odpowiedzi dobrej jakości w ramieniu VTD (CR/nCR 31% versus 11% w ramieniu TD, $p=0,0001$), co przełożyło się na wydłużenie czasu wolnego od progresji

choroby (*progression-free survival*; PFS), ale nie miało istotnego wpływu na OS. Równocześnie zastosowanie schematu VTD wiązało się z istotnym zwiększeniem częstości występowania działań niepożądanych w stopniu co najmniej 3 (56% versus 33%, $p < 0,0001$), w tym polineuropatii (10% versus 2%, $p = 0,0004$). Z tego względu wydaje się, że schemat VTD zawierający dwa potencjalnie neurotoksyczne leki, ale równocześnie nie wymagający redukcji dawek przy zmniejszeniu współczynnika przesączania kłębuszkowego (*glomerular filtration rate*; GFR), powinien być zarezerwowany dla chorych z zaawansowanym szpiczakiem i zajęciem nerek, którzy wymagają szybkiego osiągnięcia remisji.

Częściowe rozwiązanie problemu stosunkowo dużej toksyczności schematu VTD przynoszą wyniki badania III fazy przeprowadzonego przez grupę IFM, w którym porównano skuteczność terapii VD w standardowych dawkach z VTD ze zmniejszoną dawką bortezomibu do 1 mg/m^2 i talidomidu do 100 mg/d [13]. Pomimo zredukowania dawek zachowano wysoką skuteczność schematu VTD z ORR wynoszącym przed ASCT 90%, w tym $\geq \text{VGPR}$ u 49% chorych (36% w ramieniu VD, $p = 0,05$), a równocześnie częstość występowania neuropatii w stopniu 3. i 4. była wyraźnie mniejsza (3% w ramieniu VTD versus 10% w ramieniu VD). Większy odsetek chorych uzyskujących $\geq \text{VGPR}$ w ramieniu VTD utrzymywał się także po ASCT (74% versus 58%, $p = 0,02$), jednak nie miało to przełożenia na wydłużenie PFS ani OS. Pomimo tego istotne wydaje się wykazanie, że możliwe jest zachowanie dużej skuteczności schematu VTD przy znacznym ograniczeniu jego toksyczności.

Nieco odmienne wyniki uzyskano natomiast w badaniu UPFRONT, w którym porównano skuteczność programów VD, VTD i VMP (bortezomib, melfalan, prednizon) u nieleczonych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym, ze względu na zaawansowany wiek niekwalifikujących się do ASCT [14, 15]. Odsetki odpowiedzi PFS i OS nie były istotnie lepsze po zastosowaniu układów trzylekowych w porównaniu z VD, a jakość życia określana na podstawie kwestionariuszy wypełnianych przez pacjentów nie poprawiła się po roku stosowania terapii. Wskazuje to na konieczność ostrożnego kwalifikowania starszych chorych do bardziej złożonych i intensywnych schematów terapeutycznych.

Na ostatniej konferencji ASH 2012 przedstawiono zaktualizowane po 4 latach wyniki badania przeprowadzonego w podobnej grupie pacjentów [16]. Porównano w nim skuteczność leczenia schematami VMP i VMPT-VT (VMP z talidomidem oraz dalszym podtrzymywaniem bortezomibem i talidomidem). We wcześniejszej analizie wykazano wyższość schematu VMPT-VT w zakresie ORR i PFS [17], natomiast obecnie stwierdzono dodatkowo 26% redukcji ryzyka zgonu w ramieniu VMPT-VT i istotne wydłużenie OS (przeżycie 5-letnie 59,3% versus 45,9%, $p = 0,04$). Wydłużenie przeżycia było wyraźniejsze u chorych w wieku 65–75 lat niż u starszych. Redukcja ryzyka zgonu osiągnęła w tej podgrupie 37%, a 5-letnie przeżycia wyniosły 67,8% w grupie VMPT-VT i 49,9% w grupie VMP ($p = 0,01$). Jednak podobnie jak w poprzednio przytoczonych badaniach połączenie bortezomibu i talidomidu wiązało się z istotnym ryzykiem neuropatii i z powodu jej występowania częstość podawania bortezomibu została zmniejszona w trakcie trwania badania

z dwóch do jednej dawki na tydzień. Pozwoliło to na zachowanie wysokiej skuteczności leczenia przy znacznie ograniczonej jego toksyczności. Istotną obserwacją był także fakt, że schemat VMPT-VT nie indukował występowania bardziej opornych na leczenie nawrotów choroby (przeżycie 2-letnie liczone od momentu rozpoznania nawrotu choroby 40,7% w grupie VMPT-VT i 50,2% w grupie VMP, $p = 0,54$). Powyższe wyniki, a zwłaszcza wydłużenie OS, mogą skłaniać do rozważenia programu VMPT-VT w leczeniu pierwszoliniowym w grupie chorych niekwalifikowanych do ASCT, którzy są w dobrym stanie ogólnym i wieku poniżej 75 lat.

Lenalidomid

Wysoką skuteczność leczenia skojarzonego bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem (VRD) w grupie chorych z nowo rozpoznany szpiczakiem wykazano w badaniu fazy I/II, w którym ORR wyniósł 100% z odsetkiem $\geq \text{VGPR}$ około 70% [18]. Po czasie obserwacji z medianą 18 miesięcy odsetek pacjentów bez progresji choroby wyniósł 75%, a żyjących 97%.

Skuteczność układu VRD ze schematami VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon) i VCRD (bortezomib, cyklofosfamid, lenalidomid, deksametazon) porównano w badaniu II fazy EVOLUTION [19]. W każdym z trzech ramion po leczeniu indukującym przez pół roku podawano dodatkowo podtrzymywanie bortezomibem. Zastosowane leczenie było bardzo skuteczne we wszystkich ramionach badania z ORR sięgającym 100%, w tym $\geq \text{VGPR}$ 41–58% i CR 22–47%. Odsetki chorych bez progresji w ciągu pierwszego roku obserwacji wyniosły 83–100%, a roczne przeżycie 92% w ramieniu VCRD i 100% w pozostałych ramionach. Opisane badanie nie dowiodło przewagi złożonego z czterech leków schematu VCRD, co sugeruje, że preferowane powinny być raczej programy trzylekowe, a spośród nich ze względu na zbliżoną skuteczność i znacznie mniejsze koszty należałoby polecać raczej VCD. Jednak ostateczne zalecenia powinny zostać sformułowane dopiero po przeprowadzeniu badań III fazy.

Wyniki leczenia schematami opartymi na bortezomibie i lenalidomidzie chorych z nowo rozpoznany szpiczakiem pojawiły się w dwóch doniesieniach na ostatnim zjeździe ASH 2012. Bardzo cennych obserwacji dostarczyło badanie, w którym porównano retrospektywnie skuteczność trzech schematów indukujących zawierających bortezomib (RVD, VD i RD) przed ASCT [20], jednak czynnikami utrudniającymi interpretację wyników był wyższy odsetek chorych z zaawansowanym stadium szpiczaka i niewydolnością nerek w grupie VD oraz częstsze stosowanie leczenia podtrzymującego lenalidomidem po ASCT w grupach RD i RVD. Odsetki odpowiedzi przed ASCT nie różniły się istotnie pomiędzy poszczególnymi grupami ($\geq \text{VGPR}$: RD 51%, VD 63%, VRD 73%, $p > 0,058$), nie stwierdzono także różnic w PFS (2-letnie przeżycie bez progresji po ASCT: RD 56%, VD 48%, VRD 70%, $p > 0,05$) i OS (2-letnie przeżycie po ASCT: RD 90%, VD 86%, VRD 96%, $p > 0,05$). Powyższe wyniki nie wskazują na wyższość któregośkolwiek ze schematów indukujących zawierających bortezomib, a pomimo tendencji do wyższego odsetka odpowiedzi dobrej jakości po leczeniu VRD, nie zanotowano istotnego wpływu tej sytuacji na PFS i OS. Wydaje się, że opisane badanie nie wskazuje

również na korzyści z leczenia podtrzymującego lenalidomidem po ASCT. Mogłoby to sugerować wybór najprostszego ze zbadanych schematów ze względu na mniejsze koszty i potencjalnie lepszą tolerancję.

W badaniu I fazy przedstawiono natomiast wyniki połączenia schematu VRD z nowym lekiem będącym inhibitorem deacetylazy histonowej, worinostatem [21]. Wcześniejsze badania przedkliniczne wykazały synergizm worinostatu z lekami immunomodulującymi, bortezomibem i kortykosteroidami, a w badaniach klinicznych z udziałem chorych z opornym i nawrotowym szpiczakiem udowodniono wysoką skuteczność takich połączeń. W prezentowanym obecnie badaniu wzięło udział 30 pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem, którzy otrzymywali leczenie indukujące VRD w połączeniu z worinostatem, a następnie byli kierowani do ASCT albo podtrzymywania lenalidomidem lub lenalidomidem i bortezomibem. Zwraca uwagę bardzo wysoki ORR, który wyniósł 100% (\geq VGPR 52% i CR 28%), a po czasie obserwacji z medianą 11,2 miesiąca tylko w jednym przypadku stwierdzono progresję choroby. Leczenie było przy tym dość dobrze tolerowane, a najczęściej stwierdzanymi działaniami niepożądanymi w stopniu 3. lub 4. były małopłytkowość, osłabienie, neutropenia, zaburzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego i neuropatia. Opisane badanie wymaga oczywiście dłuższej obserwacji, ale wysoki odsetek odpowiedzi i zadowalający profil bezpieczeństwa zachęcają do dalszych badań nad tą kombinacją.

Bortezomib i leki alkilujące

Melfalan

Przed wprowadzeniem do terapii szpiczaka nowych leków, takich jak talidomid, lenalidomid i bortezomib, standardem leczenia pierwszej linii u chorych w starszym wieku niekwalifikujących się do ASCT było połączenie melfalanu i prednizonu (MP), jednak wyniki takiego leczenia nie były zadowalające ze względu na odsetek odpowiedzi osiągający nie więcej niż 50% i stosunkowo krótki czas przeżycia. W tym kontekście niezwykle istotne wydają się wyniki badania III fazy VISTA, w którym porównano skuteczność schematu MP z dodatkiem bortezomibu (VMP) i standardowego MP [22, 23]. Ostateczna analiza dokonana po 5 latach obserwacji wykazała istotne wydłużenie OS w grupie chorych otrzymujących bortezomib (mediana 56,4 miesiąca versus 43,1 miesiąca, $p=0,0004$), a pozytywny wpływ dodania tego leku do schematu MP obserwowano w większości analizowanych podgrup pacjentów, w tym takich, które są uznawane za źle rokujące (wiek powyżej 75 lat, stadium ISS 3, upośledzenie funkcji nerek). Jedynym wyjątkiem byli chorzy ze złym rokowaniem cytogenetycznym, u których dodanie bortezomibu nie wydłużyło OS w porównaniu z grupą MP. Innym istotnym spostrzeżeniem było także utrzymywanie się korzystnego wpływu bortezomibu podanego w pierwszej linii na przeżycie chorych, którzy wymagali dalszego leczenia z powodu progresji choroby, i brak negatywnego wpływu na skuteczność terapii drugiej linii [23].

W innym badaniu III fazy porównano skuteczność schematów VMP i VTP (bortezomib, talidomid, prednizon) w leczeniu indukującym starszych chorych, stosując takie same dawki leków jak w badaniu VISTA (bortezomib

1,3 mg/m² w dniach 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. i 32., melfalan 9 mg/m² w dniach 1.-4., prednizon 60 mg/m² w dniach 1.-4.), jednak już od drugiego cyklu leczenia bortezomib był podawany tylko raz w tygodniu (dni 1., 8., 22. i 29.), podczas gdy w badaniu VISTA podobnej redukcji dokonywano dopiero po podaniu pełnych 4 cykli. Dzięki temu uzyskano równie wysokie odsetki odpowiedzi jak w badaniu (odpowiednio 81% i 80%) przy zdecydowanie niższej neurotoksyczności [24]. Odsetek chorych z polineuropatią w stopniu 3. lub wyższym stwierdzono u 7% badanych z ramienia VMP w porównaniu z 13% w badaniu VISTA, co związane jest najprawdopodobniej z wcześniejszym zredukowaniem dawkowania bortezomibu z dwóch do jednego podania w tygodniu.

W świetle przytoczonych powyżej badań, zwłaszcza badania VISTA, wydaje się, że schemat VMP ze względu na bardzo wysoką skuteczność, w tym istotne przedłużenie OS, oraz dość dobrą tolerancję powinien być uznawany za standard leczenia starszych chorych niekwalifikowanych do ASCT.

Cyklofosfamid

Cytostatykiem stosowanym najczęściej w połączeniu z bortezomibem u pacjentów w młodszym wieku, u których planuje się ASCT, jest cyklofosfamid. Lek ten w przeciwieństwie do melfalanu nie wywiera toksycznego działania na komórki macierzyste i umożliwia ich skuteczne pozyskanie po zakończeniu leczenia indukującego. W badaniu II fazy z zastosowaniem bortezomibu, cyklofosfamidu i deksametazonu (CyBorD) uzyskano bardzo wysokie odsetki odpowiedzi (ORR 88%, \geq VGPR 61% i CR/nCR 39%) i w żadnym przypadku nie zanotowano nieskutecznej mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Oceniając chorych w +100. dniu po ASCT, stwierdzono CR/nCR u 70% z nich, co wskazuje, że schemat CyBorD pozwala na szybkie uzyskanie odpowiedzi bardzo dobrej jakości i jej poprawę dzięki skutecznemu wykonaniu ASCT [25]. W innym badaniu zastosowano schemat CyBorD ze zredukowaną dawką bortezomibu i deksametazonu, co pozwoliło na istotne zmniejszenie toksyczności, zwłaszcza małopłytkowości i polineuropatii w stopniu 3. lub wyższym. Przełożyło się to na rzadszą konieczność odraczenia kolejnych podań leku, co pozwoliło na zachowanie podobnej skuteczności [26].

Na zjeździe ASH w 2012 roku przedstawiono trzy doniesienia dotyczące stosowania schematu CyBorD [27-29]. Odmienne schematy dawkowania utrudniają nieco ich bezpośrednie porównanie, ale wspólną cechą była bardzo wysoka skuteczność. W dwóch badaniach brali udział chorzy w młodszym wieku, z których część była poddawana następnie procedurze ASCT, a odsetki ORR i \geq VGPR wyniosły w nich 92% i 58% [27] oraz 90% i 50% [28]. Do trzeciego badania włączano natomiast pacjentów w starszym wieku, których nie kwalifikowano do ASCT i leczono z zastosowaniem mniejszych dawek [29]. Mimo to uzyskano podobnie wysokie odsetki odpowiedzi jak w poprzednich badaniach (ORR 86,6%, CR/nCR 26,7%). We wszystkich badaniach schemat CyBorD był dobrze tolerowany, a autorzy żadnego z nich nie podają ani jednego przypadku polineuropatii w stopniu 3. lub wyższym, co najprawdopodobniej wynika z podskórnej drogi podania [27, 28] lub redukcji dawki bortezomibu [29].

Bendamustyna

Bendamustyna jest lekiem, którego struktura i mechanizm działania łączą cechy środków alkilujących i analogów purynowych. Dopiero niedawno znalazł on szersze zastosowanie w terapii szpiczaka, stąd niewielka ilość doniesień dotyczących jego skojarzonego podawania z bortezomibem. Skuteczność połączenia bendamustyny, bortezomibu i prednizonu (BVP) była przedmiotem badania II fazy, w którym 18 pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem i upośledzeniem funkcji nerek (GFR <35 ml/min) otrzymywało leczenie w 21-dniowych cyklach w następujących dawkach: bendamustyna 60 mg/m² w dniach 1. i 2., bortezomib 1,3 mg/m² w dniach 1., 4., 8. i 11. oraz prednizon 100 mg w dniach 1., 2., 4., 8. i 11. [30]. Pomimo małej liczebności grupy badanie zasługuje na uwagę ze względu na próbę znalezienia skutecznej terapii dla chorych z towarzyszącą szpiczakowi niewydolnością nerek, która jest znanym czynnikiem złego rokowania i ogranicza możliwość stosowania niektórych leków. Uzyskane wyniki wskazują na dużą skuteczność układu BVP w tej grupie pacjentów (ORR 83%, ≥VGPR 72%, CR/nCR 44%). Bardzo istotnym faktem jest także szybkie uzyskiwanie obniżenia poziomu białka monoklonalnego i uzyskanie maksymalnej odpowiedzi już po jednym (27% chorych odpowiadających) lub dwóch cyklach leczenia (47%). Jest to szczególnie ważne w kontekście szansy na poprawę funkcji nerek, o czym świadczy zwiększenie GFR u 72% chorych biorących udział w badaniu. Mediany PFS i OS nie zostały osiągnięte, a odsetki chorych bez progresji i żyjących po 18 miesiącach obserwacji wyniosły odpowiednio 57% i 61%. Leczenie było przy tym dość dobrze tolerowane, a wśród działań niepożądanych w stopniu ≥3. najczęściej stwierdzano niedokrwistość (28%), małopłytkowość (33%) oraz leukopenię (33%) i związane z nią powikłania infekcyjne (39%).

Na zjeździe ASH w 2012 roku przedstawiono wyniki badania, w którym stosowano identyczny schemat leczenia (BVP) w grupie chorych z nowo rozpoznany szpiczakiem i prawidłową funkcją nerek, ze względu na wiek niebędących kandydatami do ASCT [31]. Podobnie jak w kilku opisanych wcześniej badaniach z udziałem chorych w zaawansowanym wieku [16, 24], bortezomib stosowany dwa razy w tygodniu był źle tolerowany i z tego powodu już w trakcie trwania badania dawkowanie zostało zredukowane do jednego podania w tygodniu. Po modyfikacji sposobu terapii zanotowano znaczne zmniejszenie częstości występowania neuropatii (72%, w tym 56% w stopniu ≥2. versus 40%, w tym 30% w stopniu 2. i brak przypadków w stopniu 3. lub 4.). Terapia wykazała się bardzo wysoką skutecznością z ORR wynoszącym w całej grupie 82% (≥VGPR 50%), a po modyfikacji sposobu dawkowania nawet 90%. Świadczy to o dużej skuteczności schematu BVP w leczeniu indukującym szpiczaka u starszych chorych i kolejny raz wskazuje na konieczność dostosowania dawki bortezomibu zgodnie z jego tolerancją w celu poprawy bezpieczeństwa i optymalizacji uzyskanej odpowiedzi.

Bortezomib i antracykliny

Zastosowanie bortezomibu w połączeniu z antracyklinami w pierwszej linii leczenia szpiczaka cechuje bardzo duża

skuteczność i zadowalająca tolerancja, co potwierdzono zarówno w badaniach II, jak i III fazy. Wydaje się, że najistotniejsze wyniki przyniosło badanie III fazy przeprowadzone przez holenderską grupę HOVON i niemiecką grupę GMMG (HOVON65/GMMG-HD4) porównujące schematy indukujące PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon) i VAD (winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon), po których chorzy otrzymywali wysokie dawki melfalanu z ASCT i leczenie podtrzymujące bortezomibem (w ramieniu PAD) lub talidomidem (w ramieniu VAD) [32]. Po leczeniu indukującym ORR był istotnie wyższy w ramieniu PAD niż w ramieniu VAD (78% versus 54%, $p < 0,001$), podobnie jak częstość uzyskiwania odpowiedzi dobrej jakości (≥VGPR 42% versus 14%, $p < 0,001$ i CR/nCR 11% versus 5%, $p < 0,001$). Następnym tego było istotne statystycznie wydłużenie PFS (35 versus 28 miesięcy, $p = 0,02$) i OS (mediany nie osiągnięte, przeżycie 5-letnie 61% versus 55%, $p = 0,049$). Na szczególną uwagę zasługuje ostatni wynik, ponieważ opisywane badanie jest jedynym, w którym wykazano istotne statystycznie wydłużenie OS po zastosowaniu bortezomibu w leczeniu indukującym przed ASCT, natomiast w innych badaniach, w których bortezomib był używany w takim wskazaniu, obserwowane zwiększenie odsetka odpowiedzi, w tym VGPR i CR, oraz wydłużenie PFS nie wiązało się z dłuższym przeżyciem [12, 13, 33]. Ważnych wniosków dostarczyła także analiza wyników leczenia chorych z badania HOVON65/GMMG-HD4 ze źle rokującymi zmianami cytogenetycznymi, która wykazała, że obecność del(17p13) nie wiązała się z gorszym rokowaniem [34]. Chorzy z tą zmianą odnieśli największą korzyść z zastosowania leczenia indukującego PAD spośród wszystkich analizowanych podgrup (mediana PFS 26,2 miesiąca versus 12 miesięcy w ramieniu VAD, $p = 0,024$; 3-letnie przeżycie 69% versus 17%, $p = 0,028$). Ponadto w analizie wieloczynnikowej stwierdzono, że del(17p13) była niezależnym czynnikiem rokowniczym w odniesieniu do PFS i OS w ramieniu VAD, podczas gdy w ramieniu PAD nie stwierdzono istotnego wpływu obecności tej zmiany na PFS i OS.

W innych badaniach II fazy wykazano natomiast, że dzięki zastosowaniu liposomalnej pegylowanej postaci doksorubicyny [35, 36] oraz redukcji dawki bortezomibu [37] schemat PAD może być lepiej tolerowany przy zachowaniu podobnej skuteczności jak w klasycznym schemacie. W opisanych badaniach ORR wyniósł ponad 80% z odsetkiem ≥VGPR przekraczającym 50%, a równocześnie częstość występowania neuropatii i mielosupresji była znacznie zmniejszona.

Na konferencji ASH 2012 zaprezentowano dwa doniesienia, w których analizowano skuteczność leczenia skojarzonego bortezomibem i doksorubicyną w kontekście występowania u pacjentów zmian cytogenetycznych związanych z niekorzystnym rokowaniem [38, 39]. W jednym z nich chorzy z nowo rozpoznany szpiczakiem otrzymywali leczenie indukujące schematem PAD i ASCT, a analizy dokonano w zależności od obecności amp(1q21), którą stwierdzono u 22% spośród 107 pacjentów. Bardzo istotnym spostrzeżeniem był brak wpływu amp(1q21) na skuteczność leczenia. Po leczeniu indukującym ORR wyniósł 100% w grupie z amp(1q21) i 87% w grupie bez tej zmiany oraz po ASCT odpowiednio 100% i 93%. Nie stwierdzono także istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów bez

progresji (70% versus 75%) i żyjących (86% versus 94%) po 2 latach obserwacji [38]. W drugim badaniu stosowano zmodyfikowany schemat PAD w połączeniu z cyklofosfamidem, a pacjenci włączeni do badania na podstawie oceny cytogenetycznej zostali podzieleni na dwie grupy ryzyka: standardowego (75% pacjentów) i wysokiego (25%), które zostało zdefiniowane jako obecność co najmniej jednej z następujących zmian: hipodiploidia, del(13q14), del(17p13), t(4;14) i t(14;16). W przypadku uzyskania co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia chorzy z grupy standardowego ryzyka byli kierowani do ASCT, a chorzy z grupy wysokiego ryzyka kontynuowali terapię do 8 cykli. Odsetek odpowiedzi wyniósł 89% u chorych ze standardowym ryzykiem i 100% z wysokim ryzykiem, w obu grupach z podobną częstością uzyskiwano VGPR (około 69%), natomiast zwraca uwagę zdecydowanie wyższy odsetek chorych z CR w grupie wysokiego ryzyka (50% vs 25%). Po 2 latach obserwacji mediany PFS i OS nie zostały osiągnięte w obu grupach, a odsetek chorych żyjących wyniósł 89% w grupie standardowego i 100% w grupie wysokiego ryzyka [39]. Wydaje się, że badanie to dostarcza kolejnych dowodów na to, iż zastosowanie bortezomibu w pierwszej linii leczenia może poprawić rokowanie chorych z obecnością zmian cytogenetycznych związanych z wysokim ryzykiem, jednak ze względu na stosunkowo niewielką liczebność analizowanej grupy pacjentów powyższe dane wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach.

Podsumowanie

W większości opisanych badań chorzy otrzymywali bortezomib i deksametazon lub prednizon, dlatego wydaje się, że standardem jest obecnie połączenie bortezomibu z kortykosteroidami i dodanie jednego lub dwóch leków. Oparte na bortezomibie złożone schematy terapeutyczne okazały się bardzo skuteczne w terapii indukującej pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytowym, a odsetek odpowiedzi po ich zastosowaniu sięga w niektórych badaniach 100% z bardzo dużą proporcją odpowiedzi najlepszej jakości [13, 19, 25, 31, 32]. Dotyczy to zarówno chorych w starszym wieku, jak i młodszych, którzy są kwalifikowani do ASCT. W tej ostatniej grupie wysoka już po leczeniu indukującym częstość uzyskiwania VGPR i CR jeszcze wzrastała po ASCT, a dodatkowym bardzo istotnym spostrzeżeniem jest możliwość skutecznej mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych po leczeniu indukującym z zastosowaniem bortezomibu [9, 10, 25, 32]. Zwiększeniu odsetka odpowiedzi, w tym VGPR i CR, towarzyszyło prawie we wszystkich badaniach wydłużenie czasu trwania remisji i czasu upływającego do zastosowania kolejnej linii leczenia, jednak niestety w bardzo wielu z nich nie wiązało się to z dłuższym przeżyciem [12, 13, 33]. Dotyczy to zwłaszcza badań z udziałem młodszych pacjentów poddawanych ASCT, ponieważ tylko w badaniu HOVON65/GMMG-HD4 wykazano istotne statystycznie wydłużenie OS w grupie pacjentów leczonych w indukcji schematem zawierającym bortezomib, w tym przypadku PAD, w porównaniu z leczeniem indukującym bez bortezomibu [32]. W przypadku chorych w starszym wieku korzyści w postaci wydłużenia OS wydają się bardziej oczywiste, co

najwyraźniej potwierdziło badanie VISTA, w którym wykazano utrzymywanie się wydłużonego OS po 5 latach obserwacji, a także po zastosowaniu kolejnych linii terapeutycznych [23]. Pomimo braku jednoznacznego powiązania lepszego odsetka i jakości odpowiedzi oraz wydłużenia czasu jej trwania z wydłużeniem przeżycia, wydaje się, że schematy indukujące zawierające bortezomib zasługują na dużą uwagę i powszechniejsze stosowanie. Jednoznacznie udowodnione zwiększenie odsetka odpowiedzi, przede wszystkim dobrej jakości i wydłużenie PFS wiąże się bowiem ze znacznie lepszą jakością życia chorych, co obok wydłużenia OS jest jednym z głównych celów leczenia pacjentów z nowotworami.

Ważnym, choć udokumentowanym jedynie w pojedynczych badaniach spostrzeżeniem, jest uzyskiwanie podobnych wyników leczenia po zastosowaniu bortezomibu w pierwszej linii u chorych ze standardowym i wysokim ryzykiem określonym na podstawie badań cytogenetycznych [34, 38, 39]. Poprawa przeżycia w tej ostatniej grupie stanowi jedno z największych wyzwań w terapii szpiczaka ze względu na uzyskiwanie do chwili obecnej niezadowolających wyników leczenia. Zastosowanie bortezomibu w leczeniu indukującym wydaje się stanowić wyraźną nadzieję (Tab. 1), ale wymaga to jeszcze potwierdzenia w dalszych badaniach klinicznych.

Niemniej istotnym zagadnieniem związanym ze stosowaniem złożonych schematów zawierających bortezomib jest ich toksyczność i tolerancja. Dotyczy to zwłaszcza starszych chorych, u których stosowanie równocześnie trzech lub czterech leków może wiązać się raczej z większą ilością działań niepożądanych oraz prowadzić do częstszego odraczania kolejnych cykli terapii i pogorszenia jakości życia niż do poprawy wyników leczenia [15, 16, 24]. Z tego względu wydaje się, że programy czteroskładnikowe lub zawierające leki o podobnym profilu toksyczności, jak bortezomib i talidomid w odniesieniu do polineuropatii, powinny być zarezerwowane dla młodszych chorych, u których najistotniejsze jest szybkie uzyskanie remisji (zaawansowana i szybko postępująca choroba, niewydolność nerek, białaczka plazmocytoza), co daje szansę na wczesną konsolidację poprzez wykonanie ASCT. Natomiast chorzy w starszym wieku mogą odnieść korzyść z zastosowania mniej intensywnych, ale zarazem mniej toksycznych połączeń, takich jak bortezomib z deksametazonem i ewentualnie dodatkowym chemioterapeutykami.

W świetle opisanych badań wydaje się, że największe korzyści z pierwszoliniowego leczenia bortezomibem mogłyby odnieść chorzy w starszym wieku, pod warunkiem zastosowania mniej złożonych schematów lub zredukowania dawek leków w celu ograniczenia ryzyka działań niepożądanych. Inne grupy pacjentów, u których stosowanie bortezomibu mogłoby być zasadne, to chorzy z obecnością źle rokujących zmian cytogenetycznych, niewydolnością nerek i bardzo zaawansowanym szpiczakiem wymagającym szybkiego uzyskania remisji choroby. Mniej jednoznaczne wyniki, zwłaszcza w odniesieniu do OS powodują, że z zalecaniem bortezomibu jako standardowego leczenia indukującego przed ASCT należałoby wstrzymać się do czasu uzyskania bardziej przekonujących wyników badań klinicznych.

W warunkach polskich, zgodnie z programem NFZ, leczenie indukujące bortezomibem może być zastosowane

Tabela I – Podsumowanie wybranych badań klinicznych z zastosowaniem bortezomibu w leczeniu indukującym szpiczaka plazmocytozowego
Table I – Summary of selected clinical trials with bortezomib in the induction treatment of multiple myeloma

Autorzy	Schemat leczenia	ASCT	Liczba chorych	ORR	≥VGPR	CR	PFS	OS
Harousseau et al. [9]	VD	Tak	48	66%	10%	21% ^b	BD	BD
Jagannath et al. [10]	VD	Tak	49	90%	42%	19% ^b	63% (12 m)	92% (12 m)
Cavo et al. [12]	TD	Tak	239	79% ^a	28% ^a	11% ^{a,b}	56% (3 l) ^a	84% (3 l) ^a
	VTD		241	93% ^a	62% ^a	31% ^{a,b}	68% (3 l) ^a	86% (3 l) ^a
Niesvizky et al. [14]	VD	Nie	168	73%	7%	30% ^b	13,8 m (mediana)	87,4% (12 m)
	VTD		167	80%	11%	40% ^b	14,7 m (mediana)	86,1% (12 m)
	VMP		167	69%	8%	33% ^b	17,3 m (mediana)	88,9% (12 m)
Kumar et al. [19]	VRD	Nie	42	85%	51%	24%	83% (12 m)	100% (12 m)
	VCD		33	75%	41%	22%	93% (12 m)	100% (12 m)
	VCD-mod		17	100%	53%	47%	100% (12 m)	100% (12 m)
	VCRD		48	88%	58%	25%	86% (12 m)	92% (12 m)
Nussbaum et al. [20]	VD	Tak	43	BD	63%	BD	48% (2 l)	86% (2 l)
	RD		80		51%		56% (2 l)	90% (2 l)
	VRD		30		73%		70% (2 l)	96% (2 l)
San Miguel et al. [22, 23]	MP	Nie	338	35% ^a	BD	30% ^a	16,6 m (mediana) ^a	43,1 m (mediana) ^a
	VMP		344	71% ^a		4% ^a	24,0 m (mediana) ^a	56,4 m (mediana) ^a
Reeder et al. [25, 26]	CyBorD	Tak	33	90%	60%	41% ^b	BD	BD
Berdeja et al. [31]	BVP	Nie	28	82%	50%	BD	BD	BD
Sonneveld et al. [32]	VAD	Tak	414	75% ^a	36% ^a	15% ^{a,b}	28 m (mediana) ^a	55% (5 l) ^a
	PAD		413	88% ^a	62% ^a	31% ^{a,b}	35 m (mediana) ^a	61% (5 l) ^a

Skróty: VD – bortezomib, deksametazon; TD – talidomid, deksametazon; VTD – bortezomib, talidomid, deksametazon; VMP – bortezomib, melfala, prednizon; VRD – bortezomib, lenalidomid, deksametazon; VCD – bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon; VCRD – bortezomib, cyklofosfamid, lenalidomid, deksametazon; RD – lenalidomid, deksametazon; MP – melfalan, prednizon; CyBorD – cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon; BVP – bendamustyna, bortezomib, prednizon; VAD – winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon; PAD – bortezomib, doksorubicyna, deksametazon; mod – zmodyfikowane dawkowanie; BD – brak danych; m – miesiące; l – lata.

^a różnice istotne statystycznie.
^b CR+nCR.

u chorych niekwalifikujących się do ASCT, którzy równocześnie spełniają jedno z następujących kryteriów: wiek powyżej 75 lat, niewydolność nerek, obecność zmian genetycznych związanych z gorszym rokowaniem, do których zalicza się t(4;14), t(14;16) i del(17p13). Wskazania te wydają się uzasadnione, jednak niestety wykluczają chorych w wieku 65–75 lat bez niewydolności nerek i niekorzystnych zmian cytogenetycznych, a jak wynika z wielu badań, także ta grupa odnosi korzyści z leczenia bortezomibem w pierwszej linii. Dlatego należy mieć nadzieję, że w niedługim czasie wskazania zostaną rozszerzone i obejmą wszystkich chorych ze szpiczakiem niekwalifikujących się do ASCT.

Wkład autorów/Authors' contributions

AJ – koncepcja i przygotowanie pracy, NG – zebranie danych, przygotowanie pracy, przygotowanie literatury, JMZ – interpretacja danych, przygotowanie pracy.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Rajkumar SV, Richardson PG, Hideshima T, Anderson KC. Proteasome inhibition as a novel therapeutic target in human cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:630–639.
- [2] Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:2609–2617.
- [3] Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. Extended follow-up of a phase II trial in relapsed, refractory multiple myeloma: final time-to-event results from the SUMMIT trial. *Cancer* 2006;106:1316–1319.

- [4] Jagannath S, Barlogie B, Berenson JR, et al. Updated survival analyses after prolonged follow-up of the phase 2, multicenter CREST study of bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 2008;143:537-540.
- [5] Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, 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;110:3557-3560.
- [6] Hideshima T, Richardson PG, Chauhan D, et al. The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells. *Cancer Res* 2001;61:3071-3076.
- [7] Mitsiaden N, Mitsiades CS, Richardson PG, et al. The proteasome inhibitor PS-341 potentiates sensitivity of multiple myeloma cells to conventional chemotherapeutic agents: therapeutic applications. *Blood* 2003;101:2377-2380.
- [8] Ma MH, Yang HH, Parker K, et al. The proteasome inhibitor PS-341 markedly enhances sensitivity of multiple myeloma tumor cells to chemotherapeutic agents. *Clin Cancer Res* 2003;9:1136-1144.
- [9] Harousseau JL, Attal M, Leleu X, et al. 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;91:1498-1505.
- [10] Jagannath S, Durie BG, Wolf JL, et al. Extended follow-up of a phase 2 trial of bortezomib alone and in combination with dexamethasone for the frontline treatment of multiple myeloma. *Br J Haematol* 2009;146:619-626.
- [11] Singhal S, Mehta J, Deikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999;341:1565-1571.
- [12] 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;376:2075-2085.
- [13] Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2011;118:5752-5758.
- [14] Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, et al. Efficacy and safety of three bortezomib-based combinations in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients: results from all randomized patients in the community-based, phase 3b UPFRONT study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2011;118:478.
- [15] Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, et al. Patient-reported quality of life (QoL) in elderly, newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients receiving bortezomib-based combinations: results from all randomized patients in the community-based, phase 3b UPFRONT study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2011;118:1864.
- [16] Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, et al. Overall survival benefit for bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide (VMPT-VT) versus bortezomib-melphalan-prednisone (VMP) in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2012;120:200.
- [17] Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010;28:5101-5109.
- [18] Richardson PG, Weller E, Lonial S, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010;116:679-686.
- [19] Kumar S, Flinn IW, Richardson PG, et al. Randomized, multicenter phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood* 2012;119:4375-4382.
- [20] Nussbaum NC, Dougherty A, Vogl DT, et al. A single-center retrospective comparison of post-transplant outcomes in patients receiving VRD vs VD vs. RD as initial therapy prior to ASCT for newly diagnosed multiple myeloma (MM). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2012;120:2042.
- [21] Kaufman JL, Shah JJ, Laubach JP, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone (RVD) in combination with vorinostat as front-line therapy for patients with multiple myeloma (MM): results of a phase 1 study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2012;120:336.
- [22] San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906-917.
- [23] Miguel JFS, Schlag R, Khuageva NK, et al. Persistent overall survival benefit and nonincreased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2012 Dec 10. epub ahead of print.
- [24] Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez 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 randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11:934-941.
- [25] Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia* 2009;23:1337-1341.
- [26] Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, et al. Once- versus twice-weekly bortezomib induction therapy with Cy-BorD in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010;115:3416-3417.
- [27] Simpson D, Liang J, Henderson R, Hanna M, Merriman E. Once weekly subcutaneous bortezomib with cyclophosphamide and dexamethasone is well tolerated and effective as initial treatment in symptomatic multiple myeloma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2012;120:4049.
- [28] Shah GL, Kaul E, Fallo S, et al. Subcutaneous bortezomib in combination regimens in newly diagnosed patients with myeloma or systemic AL amyloidosis: high response rates and minimal toxicity. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2012;120:2968.
- [29] Yagi H, Fujiwara R, Sano K, et al. Reduced-dosage of three drugs combination of cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone (reduced-CyBorD) retains high response rate with less toxicities in elderly patients with multiple myeloma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2012;120:1865.
- [30] Poenisch W, Andrea M, Wagner I, et al. Successful treatment of patients with newly diagnosed/untreated multiple myeloma and advanced renal failure using bortezomib in combination with bendamustine and prednisone. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138:1405-1412.
- [31] Berdeja JG, Savona MR, Essell J, et al. Bendamustine, bortezomib and dexamethasone (BBD) as first-line

- treatment of patients with multiple myeloma who are not candidates for high dose chemotherapy: toxicity comparison of two dose schedules. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2012;120:4047.
- [32] Sonneveld P, Schmidt-Wolf I, van der Holt B, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2946-2955.
- [33] Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:4621-4629.
- [34] Neben K, Lokhorst HM, Jauch A, et al. Administration of bortezomib before and after autologous stem cell transplantation improves outcome in multiple myeloma patients with deletion 17p. *Blood* 2012;119:940-948.
- [35] Berenson JR, Yellin O, Chen CS, et al. A modified regimen of pegylated liposomal doxorubicin, bortezomib and dexamethasone (DVD) is effective and well tolerated for previously untreated multiple myeloma patients. *Br J Haematol* 2011;155:580-587.
- [36] Jakubowiak AJ, Kendall T, Al-Zoubi A, et al. Phase II trial of combination therapy with bortezomib, pegylated liposomal doxorubicin, and dexamethasone in patients with newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol* 2009;27:5015-5022.
- [37] Popat R, Oakervee HE, Hallam S, et al. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) front-line treatment of multiple myeloma: updated results after longterm follow-up. *Br J Haematol* 2008;141:512-516.
- [38] Joshua DE, Hertzberg MS, Auguston B, et al. Bortezomib-based induction overcomes effect of 1q amplification on response in newly-diagnosed myeloma and results in similar 2 year event-free survival. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2012;120:4065.
- [39] Alsina M, Baz R, Shain KH, et al. Updated results of phase ii study of cyclophosphamide (Cy), bortezomib (Bz), pegylated doxorubicin (DOX), and dexamethasone (dex), (CVDD), in patients with newly diagnosed myeloma: an effective induction regimen for high risk disease. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2012;120:4071.