

Bortezomib w II linii leczenia szpiczaka plazmocytoowego po nieskutecznej terapii talidomidem

Bortezomib in the second-line treatment of plasma cell myeloma when thalidomide treatment fails

Agata Malenda

Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

Streszczenie

Szpiczak plazmocytowy (PCM) stanowi 10% wszystkich nowotworów hematologicznych. U chorych poniżej 65. roku życia, u których są wskazania do rozpoczęcia terapii, stosuje się leczenie cytotoksyczne wspomagane autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT). W niniejszej pracy przedstawiono opis przypadku 62-letniego mężczyzny leczonego z powodu PCM. Na jego przykładzie omówiono standardowy model postępowania w Polsce u pacjentów poniżej 65. roku życia będących kandydatami do auto-HSCT.

Słowa kluczowe: szpiczak plazmocytowy, leczenie indukujące, talidomid, bortezomib, auto-HSCT

Hematologia 2014; 6, supl. A: 31–35

Abstract

Plasma cell myeloma (PCM) constitutes 10% of all diagnosed haematological malignancies. Whenever indicated, such patients aged below 65 years receive a regimen of cytotoxic treatment along with autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT). Using a case study example of a 62 year old man, this article describes a standard regimen for treating patients in Poland from this age group, who qualify for the auto-HSCT.

Key words: plasma cell myeloma, induction therapy, thalidomide, bortezomib, auto-HSCT

Hematologia 2014; 6, supl. A: 31–35

Wprowadzenie

Szpiczak plazmocytowy (PCM, *plasma cell myeloma*) stanowi około 10% wszystkich nowotworów hematologicznych. Zachorowalność w Europie wynosi około 4/100 000 przypadków rocznie. Mediana wieku rozpoznania to 65 lat [1]. Objawy kliniczne PCM wynikają głównie z naciekania szpiku przez patologiczne plazmocyty, produkcji przez te komór-

ki białka monoklonalnego oraz uwalniania cytokin, które stymulują destrukcję kostną. Zgodnie z kryteriami IMWG (*International Myeloma Working Group*) z 2003 roku objawowego PCM można było rozpoznać, gdy stwierdzano obecność przynajmniej 10% monoklonalnych plazmocytoów w szpiku lub potwierdzonego histologicznie guza plazmocytoowego, białka monoklonalnego w surowicy lub w moczu oraz zależne od szpiczaka upośledzenie

Adres do korespondencji: Agata Malenda, Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02–776 Warszawa, tel.: 22 349 63 23, e-mail: amalenda@ihit.waw.pl

Tabela 1. Badania zalecane w celu rozpoznania oraz oceny stopnia zaawansowania szpiczaka plazmocytozy
Table 1. The study recommended for the diagnosis and staging of plasma cell myeloma

Morfologia krwi z rozmazem
Pomiar stężeń mocznika, kreatyniny, elektrolitów
Pomiar stężeń albuminy, wapnia
Oznaczenie aktywności LDH
Oznaczenie stężenia β_2 -mikroglobuliny
Biopsja aspiracyjna szpiku z badaniem immunohistochemicznym i/lub cytometrią przepływową
Elektroforeza oraz immunofiksacja białek surowicy
Dobowa zbiórka moczu w celu oceny białkomoczu, elektroforezy oraz immunofiksacji białek w moczu
Ocena stężenia łańcuchów lekkich w surowicy
Badanie radiologiczne układu kostnego
Klasyczne badanie cytogenetyczne
FISH (del 13; del 17q13; t(4;14); t(14;16))

LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa; FISH (*fluorescence in-situ hybridization*) — fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*

funkcji jednego z narządów, określane akronimem CRAB (*calcium increased, renal insufficiency, anemia, bone lesions*) [2, 3]. W opublikowanych w październiku 2014 roku na łamach czasopisma „Lancet” nowych kryteriach, oprócz klasycznych cech CRAB, wprowadzono trzy dodatkowe cechy, które pozwalają na rozpoznanie PCM niezależnie od obecności kryteriów CRAB. Są to: 60% lub więcej komórek plazmatycznych w aspiracji szpiku kostnego, stosunek stężeń wolnych łańcuchów lekkich kappa/lambda w surowicy równy lub większy niż 100 oraz co najmniej dwie zmiany ogniskowe o minimum 5-milimetrowej średnicy uwidocznione w badaniu metodą rezonansu magnetycznego [4].

Zgodnie z zaleceniami NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) w celu rozpoznania objawowego PCM rekomenduje się przeprowadzenie panelu badań, które wymieniono w tabeli 1 [5]. Wybrane parametry ocenia się w celu określenia stopnia zaawansowania choroby oraz ustalenia rokowania. Pozwala to na identyfikację chorych z grupy wysokiego ryzyka, co ma istotne znaczenie w podejmowaniu przyszłych decyzji terapeutycznych. Między innymi stwierdzenie przynajmniej jednego z następujących zaburzeń cytogenetycznych: t(4;14), t(14;16), del17p, pozwala na podanie wybranym pacjentom bortezomibu w I linii leczenia według programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

U chorych na PCM leczeniem z wyboru jest chemioterapia. W skład najczęściej stosowanych

schematów wchodzi: 1) lek immunomodulujący (talidomid, lenalidomid); 2) inhibitor proteasomu (bortezomib); 3) glikokortykosteroid (prednizon, deksametazon); 4) klasyczny cytostatyk (cyklofosfamid, melfalan, doksorubicyna) [6]. U wybranych chorych stosuje się dodatkowo terapię dużymi dawkami melfalanu wspomaganą autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*). Przed rozpoczęciem chemioterapii należy więc ocenić pacjenta pod kątem kwalifikacji do procedury auto-HSCT. Kandydatami do takiej procedury są chorzy w wieku poniżej 65. roku życia, u których nie stwierdza się poważnych schorzeń towarzyszących.

W Polsce u chorych kwalifikujących się do auto-HSCT przeprowadza się leczenie indukujące według schematu CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon), po którym pobiera się krwiotwórcze komórki macierzyste. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie kolekcja komórek krwiotwórczych powinna zostać poprzedzona leczeniem II linii obejmującym schematy z bortezomibem.

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek 62-letniego chorego na PCM, u którego w trakcie leczenia indukującego według schematu CTD stwierdzono progresję choroby. W II linii leczenia otrzymał on bortezomib w ramach schematu VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), w wyniku czego uzyskano częściową odpowiedź (PR, *partial response*) oraz przeprowadzono skuteczną mobilizację i pobrano krwiotwórcze komórki macierzyste.

Opis przypadku

U 62-letniego chorego, obciążonego nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 oraz łagodnym przerostem prostaty, w lipcu 2013 roku rozpoznano PCM o stopniu zaawansowania IIIA według Durie i Salmona, III stopniu zaawansowania według Międzynarodowego Systemu Prognostycznego (ISS, *International Staging System*). W momencie rozpoznania chory zgłaszał postępujące osłabienie, zmniejszenie masy ciała, nawracające infekcje górnych dróg oddechowych. W morfologii krwi obwodowej stwierdzano wówczas leukopenię 2. stopnia według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), niedokrwistość 3. stopnia według WHO oraz małopłytkowość 3. stopnia według WHO. W badaniach biochemicznych stwierdzano prawidłowe stężenia wapnia i kreatyniny. W badaniu immunofiksacyjnym surowicy krwi wykryto białko monoklonalne klasy IgA typu lambda w stężeniu 6,64 g/l. W badaniu im-

munofiksacyjnym moczu stwierdzono intensywnie wysyconą frakcję odpowiadającą białku monoklonalnemu, złożonemu z wolnych łańcuchów lekkich immunoglobuliny typu lambda, oraz znacznie mniej wysyconą frakcję odpowiadającą albuminom. Dobbowe wydalanie białka z moczem wynosiło 3746,8 mg. Stężenie wolnych łańcuchów lekkich immunoglobuliny typu kappa w surowicy wynosiło 7,92 mg/l, zaś lambda — 717 mg/l. Stosunek kappa/lambda wynosił 0,01. W trepanobiopsji nacieki komórek plazmatycznych stanowiły 40–45% wszystkich komórek szpiku. W badaniu radiologicznym kośćca nie uwidoczono ognisk osteolizy; opisano zmiany zwyrodnieniowe oraz cechy zaniku kostnego.

Przed rozpoczęciem leczenia I linii, ze względu na wysokie stężenie białka monoklonalnego w surowicy, choremu podawano puls z deksametazonu w dawce 40 mg przez 4 dni. W trakcie leczenia obserwowano biochemiczne cechy zespołu lizy guza (TLS, *tumor lysis syndrome*). Stosowano allopurinol oraz diurezę forsowaną, uzyskując poprawę. Następnie chorego zakwalifikowano do leczenia I linii według schematu CTD. Rozpoczęto od podania cyklofosfamidu z deksametazonem. Po podaniu cyklofosfamidu stwierdzano wzrost wartości ciśnienia tętniczego do maksymalnie 200/80 mm Hg oraz bradykardię z czynnością serca około 30/min. Do leczenia włączono enalapril oraz doraźnie atropinę. Ze względu na planowane leczenie talidomidem przeprowadzono diagnostykę kardiologiczną. W wykonanych badaniach echokardiograficznym oraz holterowskim nie wykazano istotnych nieprawidłowości.

We wrześniu 2013 roku chory rozpoczął chemioterapię według schematu CTD. W jej trakcie wymagał podawania dodatkowych leków przeciwnadciśnieniowych, a ponadto obserwowano bezobjawową bradykardię z czynnością serca 35–50/min. Leczenie było powikłane pogłębieniem się stopnia niedokrwistości. Chory wymagał przetaczania koncentratu krwinek czerwonych (kkcz). Podczas terapii obserwowano również liczne powikłania infekcyjne, głównie pod postacią zakażeń górnych dróg oddechowych. Z tego powodu chory wymagał wydłużenia okresów między kolejnymi kursami chemioterapii. Do grudnia 2013 roku otrzymał cztery kursy leczenia.

W styczniu 2014 roku przeprowadzono ocenę dotychczasowego leczenia. W morfologii krwi obwodowej stwierdzano leukopenię 1. stopnia według WHO, niedokrwistość 3. stopnia według WHO i małopłytkowość 1. stopnia według WHO, w badaniach biochemicznych natomiast — prawidłowe stężenie wapnia oraz nieznacznie podwyż-

szone stężenie kreatyniny w surowicy. Stężenie erytropoetyny wynosiło 45,8 j.m./l. W badaniu immunofiksacyjnym surowicy krwi stwierdzono białko monoklonalne IgA typu lambda w stężeniu 7,15 g/dl. W badaniu immunofiksacyjnym moczu opisano mocno wysyczone frakcje odpowiadające białku monoklonalnemu złożonemu z wolnych łańcuchów lekkich immunoglobuliny typu lambda. Stężenie wolnych łańcuchów lekkich typu kappa w surowicy wynosiło 2,18 mg/l, zaś lambda — 1360 mg/l. Ich stosunek był równy 0,00. Nacieki komórek plazmatycznych w szpiku wynosił 45–50% wszystkich komórek szpiku. W badaniu radiologicznym kośćca nie uwidoczono ognisk osteolitycznych. W badaniu neurologicznym nie stwierdzano cech polineuropatii. Z powodu cech progresji choroby pacjenta zakwalifikowano do leczenia II linii z zastosowaniem bortezomibu według schematu VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon). Ze względu na obecność objawów zespołu nadlepkkości przed rozpoczęciem terapii chorego poddano zabiegowi plazmaferezy.

Chory rozpoczął leczenie cytostatyczne w lutym 2014 roku. Podczas pierwszych dwóch kursów leczenia, z uwagi na leukopenię oraz małopłytkowość, w 15. dniu cyklu nie podawano cyklofosfamidu. Ze względu na przedłużony okres pancytopenii po leczeniu cytostatycznym podanie drugiego kursu chemioterapii odroczone o 7 dni. Kolejne kursy podawano w terminie. Sporadycznie występowały infekcje górnych dróg oddechowych. Nie obserwowano epizodów bradykardii, a ciśnienie tętnicze było dobrze kontrolowane. Leczenie było powikłane wystąpieniem objawów polineuropatii I stopnia według CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*). W leczeniu wspomagającym stosowano czynnik wzrostu granulocytów (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factor*), erytropoetynę, immunoglobuliny dożyłne oraz kwas pamidronowy. Chory wymagał leczenia substytucyjnego za pomocą kkcz. Do czerwca 2014 roku otrzymał 6 kursów chemioterapii.

W lipcu 2014 roku przeprowadzono ocenę hematologiczną. W morfologii krwi obwodowej oraz badaniach biochemicznych nie obserwowano istotnych nieprawidłowości. Stężenie białka monoklonalnego klasy IgA typu lambda w surowicy wynosiło 1,27 g/dl. W moczu nie wykryto białka monoklonalnego. Stężenia wolnych łańcuchów lekkich typu kappa oraz lambda w surowicy pozostawały w normie. W trepanobiopsji nacieki komórek plazmatycznych stanowił 1–3% wszystkich komórek. Na podstawie uzyskanych wyników badań stwierdzono, że w przebiegu zastosowanego

leczenia uzyskano PR. W październiku 2014 roku przeprowadzono mobilizację oraz separację krwiotwórczych komórek macierzystych. Uzyskano łącznie $1670,09 \times 10^6$ komórek CD34+ (tj. 23 komórki/kg mc.). Chory oczekuje na auto-HSCT.

Dyskusja

Standardem postępowania w Polsce, w przypadku leczenia indukującego u chorych na PCM, którzy są kandydatami do auto-HSCT, jest chemioterapia według schematu CTD [3, 6]. Zgodnie z zaleceniami NCCN w I linii leczenia powinny być wykorzystywane schematy oparte na bortezomibie lub ewentualnie lenalidomidzie [5], jednak w Polsce terapia ta nie podlega obecnie refundacji w ramach programu lekowego NFZ. W naszym kraju bortezomib w I linii leczenia jest wykorzystywany wyłącznie u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do procedury auto-HSCT. Skuteczność schematu CTD w I linii leczenia PCM potwierdzono w badaniu brytyjskiej grupy MRC IX [7, 8]. Odsetek wszystkich odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) (co najmniej PR) uzyskanych za pomocą schematu CTD wyniósł 82,5%, zaś odsetek całkowitych odpowiedzi (CR, *complete response*) — 13%. Zastosowanie talidomidu wiąże się jednak z istotnymi powikłaniami. Najczęściej obserwuje się: powikłania zakrzepowo-zatorowe, neuropatie obwodowe, wysypki i reakcje skórne, bradykardię, utratę świadomości, senność, neutropenię, trombocytopenię. Wszyscy chorzy leczeni talidomidem są zobowiązani do stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej. Ponadto, zgodnie z „Charakterystyką Produktu Leczniczego”, wskazane jest monitorowanie pacjentów w kierunku występowania omdleń, bradykardii i bloku przedsionkowo-komorowego. W pewnych przypadkach konieczne może być zmniejszenie dawki leku lub jego odstawienie.

U pacjentów, u których po przynajmniej dwóch kursach chemioterapii stwierdzono progresję choroby lub jeżeli po czterech kursach nie uzyskano PR, jest zalecana zmiana schematu chemioterapii. W Polsce najczęściej stosowanymi są schematy z bortezomibem lub lenalidomidem w programie lekowym NFZ [6]. Wykazano, że zastosowanie tych leków w pierwszym lub drugim nawrocie choroby przynosi znacznie większą korzyść kliniczną niż w późniejszych nawrotach [9, 10]. Skuteczność bortezomibu w leczeniu nawrotowych lub opornych na leczenie postaci PCM potwierdzono w wielośrodkowych badaniach II i III fazy [11–14]. Terapię bortezomibem można również kontynuować po

auto-HSCT jako konsolidację leczenia, do całkowitej liczby ośmiu kursów terapii. W badaniu HOVON-65/GMMG-HD4 wykazano, że zastosowanie trzech cykli terapii według schematu PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon) z konsolidacją auto-HSCT i następnie podtrzymywaniem bortezomibem przełamuje niekorzystne rokowanie związane z niewydolnością nerek [15].

Leczenie skojarzone bortezomibem początkowo stosowano u chorych z nawrotowym lub opornym PCM, jednak połączenie to okazało się skuteczne również w leczeniu I linii zarówno jako terapia indukująca przed auto-HSCT, jak i u chorych niekwalifikujących się do tej procedury [16]. W badaniu II fazy przeprowadzonym przez francuską grupą IFM (*Intergroupe Français du Myélome*) ORR w przypadku leczenia bortezomibem i deksametazonem wyniósł 66%, odsetek CR — 21%, a bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR, *very good partial response*) — 10% [17]. W badaniu Jagannath i wsp. [18] uzyskano ORR równy 90%, odsetki CR i prawie CR (nCR, *near CR*) — 19%, a VGPR — u więcej niż 42% pacjentów leczonych bortezomibem w monoterapii, zaś dodanie do terapii deksametazonu u chorych, którzy nie uzyskali co najmniej PR po dwóch cyklach monoterapii, poprawiło odpowiedź u 77%. W obu badaniach terapia była dobrze tolerowana oraz umożliwiała mobilizację i pobranie krwiotwórczych komórek macierzystych oraz ich późniejsze przeszczepienie według standardowych procedur [17, 18].

W badaniu III fazy przeprowadzonym przez włoską grupę GIMEMA (*Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne Dell' Adulto*) wykazano istotne zwiększenie odsetka odpowiedzi CR/nCR w grupie pacjentów z nowo rozpoznanym PCM leczonych zgodnie ze schematem VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon) w porównaniu z pacjentami leczonymi według schematu TD (talidomid, deksametazon) (31% v. 11%; $p = 0,0001$). Przełożyło się to na wydłużenie czasu wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*), ale nie wpłynęło na przeżycie całkowite (OS, *overall survival*) [19]. U młodszych pacjentów, u których planuje się auto-HSCT, najczęściej stosowanym cytostatykiem w połączeniu z bortezomibem jest cyklofosfamid. Wykazano, że skojarzone leczenie bortezomibem, cyklofosfamidem oraz deksametazonem pozwala na szybkie uzyskanie przynajmniej VGPR i jej poprawę dzięki skutecznemu przeszczepieniu [20]. Zmniejszenie dawek bortezomibu i deksametazonu pozwala na istotne ograniczenie toksyczności oraz przekłada się na rzadsze odracanie kolejnych podań leku [21].

Bortezomib, podobnie jak talidomid, nie jest pozbawiony działań niepożądanych. Najczęściej występują: nudności, biegunka, zaparcia, wymioty, uczucie zmęczenia, gorączka, trombocytopenia, neutropenia, niedokrwistość, neuropatia obwodowa, bóle głowy, parastezje, zmniejszenie apetytu, duszność, wysypka, półpasiec i bóle mięśni. Podczas leczenia bortezomibem obserwowano również ostry rozwój lub zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca. W związku z tym pacjenci, u których występuje choroba serca, powinni być ściśle monitorowani.

Podsumowanie

U przedstawionego pacjenta zastosowanie schematu VCD w II linii leczenia pozwoliło na uzyskanie PR oraz skuteczną separację komórek macierzystych do przeszczepienia. Ze względu na stwierdzoną chorobę serca pacjent był monitorowany w trakcie leczenia bortezomibem; nie stwierdzono istotnych nieprawidłowości. Opisany przypadek kliniczny dokumentuje skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bortezomibu w II linii leczenia chorych na PCM przed planowanym auto-HSCT.

Piśmiennictwo

1. Rajkumar S.V. Treatment of multiple myeloma. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2011; 8: 479–491.
2. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br. J. Haematol.* 2003; 121: 749–757.
3. Czyż J., Warzocha K. Szpiczak plazmocytowy — zasady postępowania w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii. *Hematologia* 2012; 3: 255–266.
4. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. i wsp. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology* 2014; 15: e538–e548.
5. NCCN Guidelines Multiple Myeloma Version 2.2015. Dostępne na: <http://www.nccn.org/about/news/ebulletin/ebulletindetail.aspx?ebulletinid=418>. 9.12.2014 r.
6. Jamroziak K., Czyż J., Warzocha K. Szpiczak plazmocytowy — zasady postępowania w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii. *Hematologia* 2013; 4: 339–357.
7. Morgan G.J., Davies F.E., Gregory W.M. i wsp. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma patients destined for autologous stem-cell transplantation: MRC Myeloma IX randomized trial results. *Haematologica* 2012; 97: 442–450.
8. Morgan G.J., Davies F.E., Gregory W.M. i wsp. Long-term follow-up of MRC Myeloma IX trial: Survival outcomes with bisphosphonate and thalidomide treatment. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19: 6030–6038.
9. San Miguel J.F., Schlag R., Khuageva N.K. i wsp. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 906–917.
10. Rajkumar S.V., Jacobus S., Callander N.S. i wsp. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 29–37.
11. Richardson P.G., Barlogie B., Berenson J. i wsp. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2609–2617.
12. Richardson P.G., Barlogie B., Berenson J. i wsp. 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.
13. Jagannath S., Barlogie B., Berenson J.R. i wsp. 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.
14. Richardson P.G., Sonneveld P., Schuster M. i wsp. 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.
15. Scheid C., Sonneveld P., Schmidt-Wolf I.G. i wsp. Bortezomib before and after autologous stem cell transplantation overcomes the negative prognostic impact of renal impairment in newly diagnosed multiple myeloma: a subgroup analysis from the HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Haematologica* 2014; 99: 148–154.
16. Zeng Z., Lin J., Chen J. Bortezomib for patients with previously untreated multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann. Hematol.* 2013; 92: 935–943.
17. Harousseau J.L., Attal M., Leleu X. i wsp. 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.
18. Jagannath S., Durie B.G., Wolf J.L. i wsp. 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.
19. Cavo M., Tacchetti P., Patriarca F. i wsp. 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 randomised phase 3 study. *Lancet* 2010; 376: 2075–2085.
20. Reeder C.B., Reece D.E., Kukreti V. i wsp. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia* 2009; 23: 1337–1341.
21. Reeder C.B., Reece D.E., Kukreti V. i wsp. Once- versus twice-weekly bortezomib induction therapy with CyBorD in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010; 115: 3416–3417.