

# Mieloma múltiple en pacientes de edad avanzada

J. BLADÉ, L. ROSIÑOL, M<sup>a</sup> T. CIBEIRA, C. FERNÁNDEZ DE LARREA

Instituto de Hematología y Oncología. Servicio de Hematología. IDIBAPS. Hospital Clínic. Barcelona

---

## Introducción

El mieloma múltiple (MM) se caracteriza por una proliferación de células plasmáticas de carácter neoplásico que producen una proteína monoclonal que se puede encontrar en suero y/u orina. Representa el 1% de todas las neoplasias y alrededor del 15% de las hemopatías malignas. La edad mediana de los pacientes con MM es de 65-70 años. Las principales manifestaciones clínicas son el dolor óseo, anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal, infecciones bacterianas de repetición y/o plasmocitomas extramedulares. A pesar de la introducción de los agentes alquilantes, de los glucocorticoides y del trasplante de progenitores hematopoyéticos, la supervivencia de los pacientes con MM es insatisfactoria, con medianas de alrededor de 3 años para los pacientes mayores de 65 años y de 5-6 años para los enfermos más jóvenes. El empleo de los llamados “nuevos fármacos” está mejorando los resultados en términos de tasa de respuestas y de supervivencia<sup>1</sup>.

---

## La edad como factor pronóstico

La edad constituye un factor pronóstico *per se*, independientemente de que pueda condicionar un tipo de tratamiento u otro. Así, en un estudio del grupo PETHEMA, la mediana de supervivencia para los pacientes mayores y menores de 70 años fue de 23 y 33 meses, respectivamente<sup>2</sup>. En esta serie, las características en el momento de diagnóstico y la respuesta al tratamiento fueron similares en ambos grupos de edad. De otro lado, en la experiencia de la Clínica Mayo, la mediana de supervivencia en pacientes menores de 40 y 30 años fue 54 y 87 meses, respectivamente<sup>3</sup>. Por último, en un análisis reciente del International Myeloma Working Group, la supervivencia de los pacientes menores de 50 años fue claramente superior a la de los mayores de 50 años (mediana, 5,2 vs. 3,7 años)<sup>4</sup>. Un análisis multivariante mostró que la edad era un factor pronóstico independiente en los pacientes tratados con quimioterapia convencional. En este estudio, los pacientes menores de 50 años presentaron factores pronósticos más favorables que los pacientes de edad más avanzada, incluyendo un índice pronóstico internacional más bajo<sup>4</sup>.

---

## Tratamiento inicial

Los pacientes mayores de 65 años y los que siendo más jóvenes tienen enfermedades asociadas, como trastornos cardiopulmonares, insuficiencia renal no reversible entre otras, no son candidatos a tratamiento de intensificación con autotrasplante. En estos enfermos, el tratamiento ha consistido en agente alquilantes, básicamente melfalán y prednisona o bien en regímenes basados en dexametasona. Con estos tratamientos la tasa de respuestas se sitúa alrededor del 50% con menos del 5% de remisiones completas (RC) y con medianas de supervivencia que no superan los 3 años. La asociación de los llamados nuevos fármacos con mecanismo de acción distinto al de la quimioterapia convencional (talidomida, bortezomib y lenalidomida), bien a agentes alquilantes o a dexametasona está dando lugar a un incremento significativo de la tasa de respuestas y de la supervivencia libre de progresión (SLP) en prácticamente todos los estudios y a una prolongación significativa de la supervivencia global (SG) en varios de ellos.

El grupo Francés IFM comparó el tratamiento con MP frente a dos ciclos de quimioterapia con VAD seguido de dos ciclos de intensificación (autotrasplante) con melfalán-100 y con MP-talidomida. (MPT) en pacientes con edad comprendida entre 65 y 75 años<sup>5</sup>. La asociación de MPT dio lugar a una mayor tasa de respuesta global y RC, así como a una prolongación significativa tanto de la SLP como de la SG. El mismo grupo comparó MP frente a MPT (con dosis de talidomida de 100 mg/día) en pacientes mayores de 75 años. La tasa de respuestas fue superior con MPT, pero lo más importante es que en esta población de edad tan avanzada, la SLP y la SG fueron significativamente más prolongadas con MPT que con MP (24,1 vs. 19 y 45,3 vs. 27,7 meses, respectivamente<sup>6</sup>). El grupo Italiano también ha referido un aumento significativo en la tasa de respuestas y de RC así como una mayor SLP con MPT frente a MP<sup>7</sup>. Sin embargo, la supervivencia global fue similar. El grupo Nórdico y el grupo Holandés HOVON refirieron una prolongación significativa de la SLP en favor de la combinación MPT, sin que ello se tradujera en una prolongación de la supervivencia global<sup>9,10</sup>. La neuropatía periférica es la principal complicación del tratamiento con regímenes que incluyan talidomida. De otro lado, el riesgo de trombosis venosa profunda obliga

a efectuar profilaxis antitrombótica cuando la talidomida se asocia a agentes citostáticos como melfalán o adriamicina o a dosis elevadas de glucocorticoides, hecho que obliga a una anticoagulación profiláctica<sup>8</sup>.

En un estudio fase I/II del grupo cooperativo PETHEMA, la asociación de MP con bortezomib (MPV) mostró resultados muy prometedores con una tasa de RC del 32%<sup>11</sup>. En un amplio estudio posterior fase III, la asociación MPV se comparó con MP (ensayo clínico VISTA). La tasa global de respuestas (71 vs. 36%), de RC (30 vs. 4%), la SLP (mediana, 24 vs. 16,6 meses) y la supervivencia global (82,6 vs. 69,5% a los dos años de seguimiento) fueron superiores con MPV<sup>12</sup>. Otro hecho interesante es que el régimen MPV fue superior a MP en todos los subgrupos pronósticos incluyendo los pacientes con citogenética de mal pronóstico (t(4;14), t(14;16) y deleción de 17p. La principal toxicidad de MPV es la neuropatía periférica/dolor neuropático debida al bortezomib<sup>12</sup>.

En un estudio fase II, la asociación de MP con lenalidomida (MPR) dió lugar a una tasa de respuestas del 81%, incluyendo un 24% de RC. La SLP y la SG al año de seguimiento fueron del 92% y 100%, respectivamente<sup>13</sup>. Se ha llevado a cabo un amplio estudio internacional en el que se compara la combinación MPV frente a MP, de cuyos resultados se podrá disponer en breve.

Por lo que concierne a la asociación de nuevos fármacos con dexametasona, las principales combinaciones en pacientes de edad avanzada son talidomida/dexametasona (TD) y lenalidomida/dexametasona (Len/Dex). Ludwig *et al.*<sup>14</sup> compararon la eficacia de TD vs. MP. Si bien la tasa de respuestas con TD fue superior (68 vs. 51%), la SG fue significativamente más prolongada con MP (mediana, 49,4 vs. 41,5 meses) debido a la mayor toxicidad de TD, en particular en los pacientes de edad más avanzada<sup>(14)</sup>. En un amplio estudio internacional fase III, la asociación TD fue superior a dexametasona sola en términos de respuesta (63 vs. 46%) y tiempo hasta progresión (22,6 vs. 8,5 meses)<sup>15</sup>. Sin embargo, la tasa de RC con TD fue de tan solo el 7,7% y, además, es posible que este régimen no sea óptimo para pacientes con plasmocitomas extramedulares<sup>16</sup>. Los resultados preliminares del grupo Inglés MRC muestran resultados muy prometedores, incluyendo una tasa de RC del 22%, con la asociación de ciclofosfamida a TD (CTD)<sup>1</sup>.

En un estudio fase II, la asociación Len/Dex dió lugar a una tasa de respuestas del 91% con una supervivencia a los tres años de 88%<sup>17</sup>. Por otra parte, en un amplio estudio fase III del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) se comparó la asociación de Len/Dex con dosis plenas de dexametasona frente a Len/Dex con dosis bajas de dexametasona (40 mg/

semanal). La tasa de respuestas fue inferior utilizando dosis bajas de dexametasona; sin embargo, la supervivencia global a uno y a dos años de seguimiento fue superior en la rama de dosis bajas de dexametasona debido a la menor toxicidad de este régimen<sup>18</sup>. La diferencia fue más acusada en los pacientes mayores de 65 años. Obviamente, este estudio requiere un mayor seguimiento.

Actualmente se están llevando a cabo numerosos ensayos clínicos en fase III en los que se investiga la toxicidad y eficacia de asociaciones que contienen dos de los nuevos fármacos (MPT-bortezomib, TD-bortezomib o talidomida-bortezomib-prednisona), así como nuevos esquemas o formas de administración del bortezomib (semanal, subcutáneo), cuyos resultados se están empezando a referir de forma preliminar.

De todo lo anterior se desprende que la asociación de un régimen "clásico", como MP o dexametasona, con uno de los nuevos agentes (talidomida, bortezomib o lenalidomida) se están convirtiendo en el tratamiento de elección en los pacientes con MM de edad avanzada. También parece que la asociación con MP da lugar a una mayor tasa de respuestas que la asociación de un nuevo fármaco con dexametasona.

Por lo que se refiere a las asociaciones MPT y MPV, los resultados en términos de respuesta y supervivencia son similares (Tabla 1). Una vez aprobados para su uso en primera línea, la elección del tratamiento dependerá de la edad, forma de presentación de la enfermedad, resultados del estudio citogenético y preferencia del paciente (Tabla 2). Así, para los pacientes con enfermedad con datos de mal pronóstico (afección extramedular con gran afección esquelética o plasmocitomas extraóseos, o bien, con citogenética de mal pronóstico) el tratamiento de elección sería MPV. En caso de enfermedad más "acumulativa" que "proliferativa" (gran componente M con anemia, infecciones de repetición sin gran destrucción esquelética), el tratamiento inicial de elección sería MPT (con dosis de talidomida de 100 mg para los mayores de 75 años o pacientes con gran comorbilidad).

Si el paciente tiene neuropatía periférica, el tratamiento de elección consiste en una combinación que incluya lenalidomida (Len/Dex o MPR). En pacientes con insuficiencia renal significativa (creatinina sérica superior a 2 mg/dL) se debe evitar la administración de melfalán y en esta situación la asociación de bortezomib/dexametasona podría ser el mejor tratamiento. Si por razones logísticas, el paciente no puede acudir con la frecuencia necesaria al hospital para que se le administre el bortezomib, se le debe ofrecer un tratamiento oral que incluya talidomida o lenalidomida<sup>19</sup>.

**Tabla 1. Tratamiento inicial para pacientes con mieloma no elegibles para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.**

Autor	Año	Esquema	RG (%)	RC (%)	SLP	SG
Facon <i>et al.</i> <sup>5</sup>	2007	MPT / MP	76/35	13/2	RR 0,5 (a favor de MPT)	51,6/33,2 meses
Hulin <i>et al.</i> <sup>6</sup>	2007	MPT / MP	62/31	7/1	24,1/19 meses	45,3/27,7 meses
Palumbo <i>et al.</i> <sup>7</sup>	2008	MPT / MP	76/47	15,5/2,4	54/27% a 2 años	80/64% a 3 años
Wijermans <i>et al.</i> <sup>10</sup>	2008	MPT/ MP	66/47	2/2	13/9 meses	37/30 meses
San Miguel <i>et al.</i> <sup>12</sup>	2008	MPV / MP	71/36	30/4	24/16,6 meses	82,6/69,5% a 2 años
Palumbo <i>et al.</i> <sup>13</sup>	2007	MPR	81	24	92% a 1 año	100% a 1 año
Ludwig <i>et al.</i> <sup>14</sup>	2008	TD / MP	68/51	14/7	43/25 meses	58/45 meses
Rajkumar <i>et al.</i> <sup>18</sup>	2008	Len/Dex /Len/dex	82/70	-	87/75% a 2 años	-

RG: respuesta global; RC: respuesta completa; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; MPT: melfalán, prednisona y talidomida; MP: melfalán y prednisona; MPV: melfalán, prednisona y bortezomib; MPR: melfalán, prednisona y lenalidomida; TD: talidomida y dexametasona; Len: lenalidomida; Dex: dexametasona (altas dosis); dex: dexametasona (bajas dosis); RR: riesgo relativo.

### Tratamiento de pacientes con mieloma resistente o en recaída

El tratamiento de los pacientes con MM resistente o en recaída es complejo y se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones: 1) el tipo de tratamiento inicial; 2) el grado y la duración de la respuesta inicial (si la respuesta ha durado más de 2 años, la mejor actitud puede consistir en repetir la opción inicial); 3) estado general y edad en el momento de la recaída (en pacientes con mal estado general y/o edad muy avanzada se deben considerar aproximaciones más conservadoras); 4) tipo de recaída (en recaídas agresivas considerar combinaciones con bortezomib, mientras que recídas menos “agresivas” se pueden tratar inicialmente con regímenes que contengan talidomida o lenalidomida, reservando el bortezomib para ulteriores fases de la enfermedad; y 5) toxicidad previa (en pacientes con neuropatía periférica se deben evitar la talidomida y el bortezomib).

En una revisión reciente sobre el tratamiento del MM con talidomida se hace énfasis en que la tasa de respuestas a la talidomida cuando se adminis-

tra como agente único se sitúa entre el 30 y el 40%, mientras que cuando se combina con dexametasona con o sin agentes citostáticos, la tasa de repuesta puede alcanzar el 70%. De otro lado, se destaca que los plasmocitomas extramedulares raramente responden al tratamiento con talidomida

El bortezomib administrado en monoterapia produce una tasa de respuestas del 35% en pacientes con enfermedad avanzada y resistente al tratamiento<sup>20</sup>. Un estudio fase III mostró que el bortezomib es superior a dexametasona en términos de tasa de respuestas, SLP y SG<sup>21</sup>. De otro lado, un análisis de este mismo ensayo clínico con mayor seguimiento mostró una tasa de respuesta global y de RC del 43% y 9%, respectivamente, así como una asociación significativa entre la calidad de la respuesta y la duración de la misma<sup>22</sup>. Por último, un amplio estudio fase III mostró que la asociación de bortezomib y doxorubicina liposómica pegilada era superior a la administración de bortezomib en monoterapia en términos de RC, SLP y SG<sup>23</sup>.

La combinación de lenalidomida/dexametasona da lugar a una tasa de respuesta global del 60% incluyendo un 15% de RC frente a un 20-24% con 1-4% de RC con dexametasona sola<sup>24,25</sup>. Comparado con dexametasona en monoterapia, la asociación de Len/Dex fue superior no sólo en tasa de respuestas sino también en SLP y SG<sup>24,25</sup>. En la Tabla 3 se resumen los principales ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes con MM resistente o en recaída.

Cabe destacar que se están llevando a cabo muchos ensayos clínicos que incluyen 3 o 4 fármacos combinando agentes “clásicos” y “nuevos” en los que se refiere una elevada tasa de respuestas. Sin embargo, a nuestro juicio, estos estudios tienen una serie de inconvenientes como son escaso número de pacientes, un posible sesgo en la selección de pacientes con pronóstico más favorable, seguimiento corto, toxicidad no despreciable y limitación de opciones de rescate

**Tabla 2. Tratamiento ajustado para pacientes de edad avanzada con mieloma múltiple**

	Esquema de tratamiento
Enfermedad “agresiva”	MPV
Enfermedad “no agresiva”	MPT
Citogenética de mal pronóstico	MPV
Insuficiencia renal	Bortezomib/Dexametasona
Historia de neuropatía periférica	Esquemas basados en lenalidomida
Muy ancianos	MPT (con talidomida 100 mg/día)
Logística	MPT/Esquemas basados en lenalidomida

MPV: melfalán, prednisona y bortezomib; MPT: melfalán, prednisona y talidomida.

Tabla 3. Ensayos clínicos aleatorizados en mieloma múltiple refractario o en recaída

Autor	Año	Esquema	RG (%)	RC (%)	SLP	SG
Richardson <i>et al.</i> <sup>22</sup>	2005	Bort / Dex	38/18	6/1	6,2/3,5	80/60% a 1 año
Orlowski <i>et al.</i> <sup>23</sup>	2007	Bort + Dox / Bort	44/41	4/2	9,3/6,5	76/65% a 15 meses
Weber <i>et al.</i> <sup>24</sup>	2007	Len/Dex / Dex	61/19,9	14,1/0,6	11,1/4,7	29,6/20,2 meses
Dimopoulos <i>et al.</i> <sup>25</sup>	2007	Len/Dex / Dex	60,2/24	15,9/3,4	11,3/4,7	NA/20,6 meses

RG: respuesta global; RC: respuesta completa; SLE: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; Bort: bortezomib; Dox: doxil; Len: lenalidomida; Dex: dexametasona; NA: no alcanzada.

para recaídas ulteriores. Los autores de esta revisión son partidarios de una aproximación terapéutica secuencial a lo largo de las subsiguientes recaídas que un paciente pueda presentar. La selección del tratamiento dependerá de la exposición y respuesta previas, de la toxicidad, de la edad y estado general del paciente y del tipo de recaída (“agresiva” vs. “indolente”).

### Consideraciones finales

De todo lo anterior resulta evidente que en la última década hemos asistido a avances terapéuticos en los pacientes con MM. De hecho, tres estudios han mostrado un incremento significativo en la supervivencia de los pacientes con esta enfermedad en los últimos años<sup>26-28</sup>. El Grupo de la Clínica Mayo ha observado una prolongación significativa de la supervivencia, tanto para los pacientes de nuevo diagnóstico como tras la recaída<sup>27</sup>. De hecho, en su serie de 2.981 pacientes de nuevo diagnóstico la supervivencia de los pacientes diagnosticados en la última década fue superior a los diagnosticados en un periodo anterior (mediana, 45 vs. 30 meses)<sup>27</sup>. Un estudio del grupo Nórdico<sup>26</sup> y otro del grupo de Brenner<sup>28</sup> también muestran un incremento significativo de la supervivencia en los pacientes diagnosticados en los últimos años. Sin embargo, en ambos estudios la prolongación de la supervivencia se limita a los pacientes menores de 60 años y se atribuye, al menos en parte, al impacto de la intensificación con autotrasplante<sup>26,28</sup>. A mayor abundamiento, una publicación reciente de Brenner *et al.*<sup>29</sup> donde se analiza la supervivencia relativa proyectada para los pacientes con MM diagnosticados entre 2006 y 2010 y, tras un análisis estadístico complejo, encuentran que se espera un incremento significativo de la supervivencia en los pacientes menores de 45 años y concluyen que el prolongar de forma significativa la supervivencia en la población de edad avanzada continúa siendo un desafío. Aun estando plenamente de acuerdo en esta afirmación, los autores de la presente revisión están convencidos de que la mejoría se va a producir. La base de nuestro convencimiento radica tanto en los resultados tan esperanzadores de los ensayos clínicos, tanto en primera línea como en recaída, como en

la prolongación de la supervivencia referida en los pacientes diagnosticados en la última década en instituciones altamente especializadas en el tratamiento de esta enfermedad. Los pilares en que descansa la obtención de una mejoría significativa de la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con mieloma de edad avanzada son los siguientes: 1) disponibilidad de fármacos y combinaciones más efectivos; 2) el empleo de un tratamiento inicial individualizado optimizando el uso de MPT, MPV y Len/Dex de acuerdo con la edad, estado general, forma de presentación de la enfermedad y comorbilidad; 3) selección del mejor tratamiento de rescate tras la recaída empleando los fármacos disponibles de forma secuencial tomando en consideración el tratamiento previo, el grado y la duración de la respuesta y la toxicidad; 4) una cuidadosa evaluación de la respuesta, de la recaída serológica y de la recaída clínica al objeto de evitar tanto tratamiento innecesario como el diferir el tratamiento cuando está indicado; 5) prevención y tratamiento adecuado de la neuropatía y de los fenómenos tromboembólicos; y 6) tratamiento de soporte adecuado de las principales complicaciones, tratando de optimizar el uso de la eritropoyetina, y bisfosfonatos, profilaxis y tratamiento de las complicaciones infecciosas, así como una aproximación adecuada en los pacientes con insuficiencia renal<sup>30</sup>.

### Bibliografía

- Blade J, Rosiñol L. Advances in therapy of multiple myeloma. *Curr Opin Oncol* 2008; 20: 697-704.
- Bladé J, Muñoz M, Fontanillas M, et al. Treatment of multiple myeloma in elderly people: long-term results in 178 patients. *Age & Ageing* 1996; 25: 357-61.
- Bladé J, Kyle RA, Greipp PR. Presenting features and prognosis in 72 patients with multiple myeloma who were younger than 40 years. *Br J Haematol* 1996; 95: 345-51.
- Ludwig H, Durie BGM, Bolejack V, et al. Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10,549 patients from the International Myeloma Working Group. *Blood* 2008; 111: 4039-47.
- Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma. *Lancet* 2007; 370: 1209-18.

6. Hulin C, Facon T, Rodon P, et al. Comparison of melphalan-prednisone thalidomide (MPT) demonstrates a significant survival advantage in elderly patients > 75 years with multiple myeloma compared with melphalan-prednisone (MP) in a randomized double-blind, placebo controlled trial. *J Clin Oncol* 2009 (in press).
7. Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, et al. Oral melphalan, prednisone and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results from a randomized controlled trial. *Blood* 2008; 112: 3107-14.
8. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008; 111: 2521-6.
9. Waage A, Gimsing P, Juliusson G, et al. Melphalan-prednisone-thalidomide to newly diagnosed patients with multiple myeloma: a placebo-controlled phase III trial. *Blood* 2007; 110: 32a.
10. Wiejermans P, Schaafsme M, van Norden , et al. Melphalan+prednisone-thalidomide in induction therapy for multiple myeloma in elderly patients : final analysis of the Dutch Cooperative HOVON 49 study. *Blood* 2008; 112:241 (Abstract).
11. Mateos MV, Hernández JM, Hernández MT, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: up-dated time-to-event results and prognostic factors for time to progression, *Haematologica* 2008; 93: 560-5.
12. 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: 906-17.
13. Palumbo A, Falco P, Corradini P, et al. Melphalan, prednisone and lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma: a report from GIMEMA – Italian Multiple Myeloma Network. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4459-65.
14. Ludwig H, Tothova E, Hajek R, et al. Thalidomide-dexamethasone compared to melphalan.prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 2009; 113: 3435-42.
15. Rajkumar SV, Rosiñol L, Hussein M, et al. A multicentric, randomised, doubleblind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone versus dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2171-7.
16. Rosiñol L, Cibeira MT, Bladé J, et al. Escape of extramedullary disease to the thalidomide effect in multiple myeloma. *Haematologica* 2004; 89: 832-6.
17. Lacy MQ, Gertz MA, Dispenzieri A, et al. Long-term results of response to therapy, time to progression, and survival with lenalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed myeloma. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 1179-84.
18. Rajkumar SV, Jacobus S, Callender N, et al, A randomized trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Abstract 8504).
19. Palumbo A, Facon T, Sonneveld P, et al. Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later. *Blood* 2008; 111: 3968-77.
20. Richardson P, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348: 2609-17.
21. Richardson P, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2487-98.
22. Richardson P, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Extended follow-up of a phase III trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 2007; 110: 3557-70.
23. Orłowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared to bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3892-01.
24. Weber D, Chen C, Niesvizki R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007; 357: 2133-42.
25. Dimopoulos MA, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 357: 2123-32.
26. Kristinsson SY, Landgren O, Dickman PW, et al. Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1993-9.
27. Brenner H, Gonds A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood* 2008; 111: 2521-6.
28. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008; 111: 2516-20.
29. Brenner H, Gonds A, Pulte D. Expected long-term survival of patients diagnosed with multiple myeloma in 2006-2010. *Haematologica* 2009; 94: 270-5.
30. Bladé J, Rosiñol L. Changing paradigms in the treatment of multiple myeloma. *Haematologica* 2009; 94: 163-6.