

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

BONE MARROW TRANSPLANTATION

Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе в эпоху новых лекарственных средств

Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma in the Era of New Drugs

О.В. Пирогова, Е.И. Дарская, В.В. Порунова, О.В. Кудяшева, А.Г. Смирнова, И.С. Моисеев, Е.В. Бабенко, Б.В. Афанасьев

OV Pirogova, EI Darskaya, VV Porunova, OV Kudyasheva, AG Smirnova, IS Moiseev, EV Babenko, BV Afanas'ev

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

RM Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Актуальность и цели. В настоящем ретроспективном одноцентровом исследовании анализу подвергнуто влияние высокодозной химиотерапии мелфаланом с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) на выживаемость пациентов со множественной миеломой (ММ) в эпоху новых индукционных режимов.

Background & Aims. The present retrospective single-center study analysed the impact of high-dose chemotherapy with melphalan with subsequent autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) on survival in multiple myeloma (MM) in the era of new induction regimens.

Материалы и методы. В исследование включено 133 пациента с ММ в возрасте 31,2–78,2 года (медиана 55,3 года). Женщин было 66, мужчин — 67. В качестве терапии первой линии 133 больных ММ получали бортезомиб-содержащие схемы, из них 74 больным в рамках консолидации выполнена высокодозная химиотерапия мелфаланом и либо одна ($n = 25$), либо двойная ($n = 49$) аутоТГСК с 2006 по 2016 г.

Materials & Methods. The clinical trial included 133 MM patients aged from 31.2 to 78.2 years (the median age was 55.3 years). There were 66 female and 67 male patients. Bortezomib-based regimens as first-line treatment were administered in 133 MM patients, 74 of them received high-dose chemotherapy with melphalan and either single ($n = 25$), or double ($n = 49$) auto-HSCT as consolidation therapy in the period from 2006 to 2016.

Результаты. Общая 5-летняя выживаемость (ОВ) составила 86,5% в группе аутоТГСК и 72,9% в группе без аутоТГСК ($p = 0,03$); 5-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) — 64,9 vs 39% в группах аутоТГСК и без аутоТГСК соответственно ($p = 0,0016$). Частота рецидивов/прогрессирования ММ была выше в группе пациентов, не получивших аутоТГСК (52,5 vs 28,4%; $p = 0,0016$). При многофакторном анализе возраст старше 60 лет определен как фактор неблагоприятного прогноза в отношении ВБП и частоты рецидивов/прогрессирования заболевания ($p = 0,004$ и $p = 0,04$ соответственно). Вариант моноклонального белка (миелома Бенс-Джонса) определен как фактор хорошего прогноза в отношении ОВ и частоты рецидивов/прогрессирования ($p = 0,02$ и $p = 0,04$ соответственно). Отсутствие полного ответа на индукционную терапию стало независимым предиктором неблагоприятного прогноза в отношении как ОВ, так и ВБП ($p = 0,04$ и $p = 0,041$ соответственно). Проведение 2-летней поддерживающей бортезомиб-содержащей терапии после аутоТГСК статистически значимо улучшало показатели 5-летней ВБП (67,4 vs 60,7%; $p = 0,03$) и снижало частоту рецидивов/прогрессирования заболевания (26,1 vs 32,1%; $p = 0,05$).

Results. The overall 5-year survival (OS) rates were 86.5% for the auto-HSCT treated group vs. 72.9% for the non-auto-HSCT treated group ($p = 0.03$); 5-year progression-free survival (PFS) rates were 64.9 vs. 39% for the auto-HSCT and non-auto-HSCT treated groups, respectively ($p = 0.0016$). MM relapse/progression occurred more frequently in the non-auto-HSCT treated patients (52.5 vs. 28.4%; $p = 0.0016$). In multivariate analysis the age above 60 was determined as prognostic factor of lower PFS and increase in relapse/progression rate ($p = 0.004$ and $p = 0.04$, respectively). The variant of monoclonal protein (Bence-Jones myeloma) was determined as prognostic factor of higher OS and decrease in relapse/progression rate ($p = 0.02$ and $p = 0.04$, respectively). Complete non-responsiveness to induction therapy has proved to be an independent predictor of both poor OS and PFS ($p = 0.04$ and $p = 0.041$, respectively). 2-year bortezomib-based maintenance therapy following the auto-HSCT treatment resulted in a statistically significant improvement in 5-year PFS (67.4 vs. 60.7%; $p = 0.03$) and a decrease in relapse/progression frequency (26.1 vs. 32.1%; $p = 0.05$).

Conclusion. High-dose chemotherapy with melphalan with subsequent auto-HSCT is an effective MM treatment strat-

Заключение. Высокодозная химиотерапия мелфаланом с последующей аутоТГСК остается эффективным методом лечения пациентов с ММ, а последующая длительная поддерживающая терапия улучшает показатели ВБП и снижает частоту рецидивов/прогрессирования.

Ключевые слова: множественная миелома, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, поддерживающая терапия.

Получено: 20 ноября 2017 г.

Принято в печать: 9 февраля 2018 г.

Для переписки: Ольга Владиславовна Пирогова, канд. мед. наук, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022; e-mail: dr.pirogova@gmail.com.

Для цитирования: Пирогова О.В., Дарская Е.И., Порунова В.В. и др. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе в эпоху новых лекарственных средств. Клиническая онкогематология. 2018;11(2):187–91.

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-2-187-191

egy, and a subsequent long-term maintenance therapy results in a PFS improvement and a decrease in relapse/progression frequency.

Keywords: multiple myeloma, autologous hematopoietic stem cell transplantation, maintenance therapy.

Received: November 20, 2017

Accepted: February 9, 2018

For correspondence: Ol'ga Vladislavovna Pirogova, MD, PhD, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022; e-mail: dr.pirogova@gmail.com.

For citation: Pirogova OV, Darskaya EI, Porunova VV, et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma in the Era of New Drugs. Clinical oncohematology. 2018;11(2):187–91.

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-2-187-191

ВВЕДЕНИЕ

Концепция высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) была разработана еще в 1980-е годы.

Высокодозная химиотерапия мелфаланом с последующей аутоТГСК показала преимущества перед химиотерапией по частоте ответа, выживаемости без прогрессирования (ВБП) и, в меньшей степени, общей выживаемости (ОВ) у молодых (< 65 лет) пациентов. Как результат аутоТГСК стала стандартом лечения множественной миеломы (ММ) [1–5].

Тем не менее средняя продолжительность ответа после аутоТГСК составляет менее 3 лет и у большинства пациентов наблюдаются рецидивы/прогрессирование заболевания [6].

Начиная с конца 1990-х годов внедрение новых лекарственных средств, таких как ингибитор протеасом бортезомиб, иммуномодулятор талидомид, а затем появление их аналогов 2-го и 3-го поколений в значительной степени улучшили показатели выживаемости пациентов с ММ. Впервые новые препараты были применены при рефрактерном течении и/или рецидивах ММ [7–10]. Позднее они стали использоваться как часть терапии первой линии перед аутоТГСК и как часть консолидации и/или поддерживающей терапии [11–14].

С целью оценить эффективность лечения всех пациентов с ММ, получавших терапию в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой с использованием новых препаратов, мы провели ретроспективный анализ данных, охватывающих период с 2006 по 2016 г. Кроме того, мы изучили влияние аутоТГСК на ОВ, ВБП, а также частоту рецидивов/прогрессирования ММ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ выживаемости 133 пациентов с впервые диагностированной ММ, получавших лечение в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в период с 2006 по 2016 г. Все пациенты в качестве первой линии терапии получили бортезомиб-содержащие схемы и были разделены на две группы. Больные 1-й группы ($n = 74$) в качестве консолидации получали высокодозную химиотерапию мелфаланом с поддержкой либо одной ($n = 25$), либо двумя аутоТГСК ($n = 49$). Пациенты без аутоТГСК ($n = 59$) составили 2-ю группу. Всем пациентам в группе без аутоТГСК назначалась поддерживающая терапия на основе бортезомиба в течение 2 лет. В группе с аутоТГСК только 62 % пациентов получали поддерживающую терапию. Характеристика пациентов из групп с и без аутоТГСК представлена в табл. 1.

Ответ на лечение оценивали в соответствии с критериями Международной рабочей группы по миеломе [15].

Статистический анализ

Медиана наблюдения рассчитывалась путем обратного цензурирования. Для построения кривой ОВ продолжительность жизни рассчитывалась от даты начала индукционной терапии до смерти по любой причине с цензурированием пациентов, остающихся под наблюдением. Для ВБП продолжительность жизни определялась как время от даты начала терапии до даты документированной смерти, прогрессирования или рецидива. Для пациентов, находящихся в ремиссии, ВБП подвергалась цензурированию во время последнего обращения. Тест χ^2 использовался для логических переменных. Для числовых переменных применялся тест Манна—Уитни. Построение кривых

Таблица 1. Характеристика пациентов

Показатель	С аутоТГСК, n = 74		p
	Без аутоТГСК, n = 59		
Медиана (диапазон) возраста, лет	52,5 (31,2–65,7)	60,1 (37,1–78,2)	0,001
Медиана (диапазон) наблюдения, дни	1138 (346–3481)	866 (312–3846)	0,170
Пол			
Мужчины	40 (54,1 %)	27 (45,7 %)	0,800
Женщины	34 (45,9 %)	32 (54,3 %)	
Стадия по Durie—Salmon			
I–II	22 (29,7 %)	21 (48,8 %)	0,200
III	52 (70,3 %)	32 (60,4 %)	
Поражение почек			
Да	15 (20,3 %)	7 (11,9 %)	0,190
Нет	59 (79,7 %)	52 (88,1 %)	
Тип моноклонального белка			
IgA	12 (17,1 %)	10 (16,9 %)	0,200
IgG	39 (55,7 %)	34 (57,6 %)	
Миелома Бенс-Джонса	19 (27,1 %)	15 (25,4 %)	
Терапия первой линии			
VD	31 (41,9 %)	38 (64,4 %)	0,010
PAD/CVD	43 (58,1 %)	21 (35,6 %)	

ОВ, ВВП и кумулятивной частоты событий выполнялось по методу Каплана—Мейера. Статистическая значимость различий оценивалась лог-ранговым тестом с 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ). Значение $p < 0,05$ было принято за статистически значимое во всех использованных тестах.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группу аутоТГСК составили пациенты более молодого возраста, 58,1 % из них до трансплантации получили трехкомпонентную терапию, что было статистически значимо выше, чем в группе без аутоТГСК (35,6 %; $p = 0,01$). Медиана возраста ко времени установления диагноза составила 52,5 года в группе аутоТГСК и 60,1 года в группе без аутоТГСК. Медиана возраста на момент аутоТГСК была 54 года. У большинства пациентов обеих групп установлена III стадия по Durie—Salmon: в группе аутоТГСК — у 70,3 %, в группе без аутоТГСК — у 60,4 %. Поражение почек зафиксировано у 20,3 % больных в группе аутоТГСК и у 11,9 % — в группе без аутоТГСК. У половины пациентов моноклональный белок был представлен иммуноглобулином класса G (IgG) с легкой цепью κ. В группе аутоТГСК пациенты с полным ответом на терапию составили 32,4 %, с очень хорошим частичным ответом — 25,7 %, с частичным ответом — 41,9 %.

При общей медиане наблюдения 992 дня (95% ДИ 743–1280) медиана ОВ в группе аутоТГСК составила 1138 дней (95% ДИ 743–1399), в группе без аутоТГСК — 866 дней (95% ДИ 623–1331); медиана ВВП в группах с аутоТГСК и без аутоТГСК — 786,5 (95% ДИ 663–985) и 621 день (95% ДИ 547–743,77) соответственно.

ОВ и ВВП за 5 лет были выше в группе пациентов с аутоТГСК и составили 86,5 vs 72,9 % ($p = 0,03$) и 64,9 vs

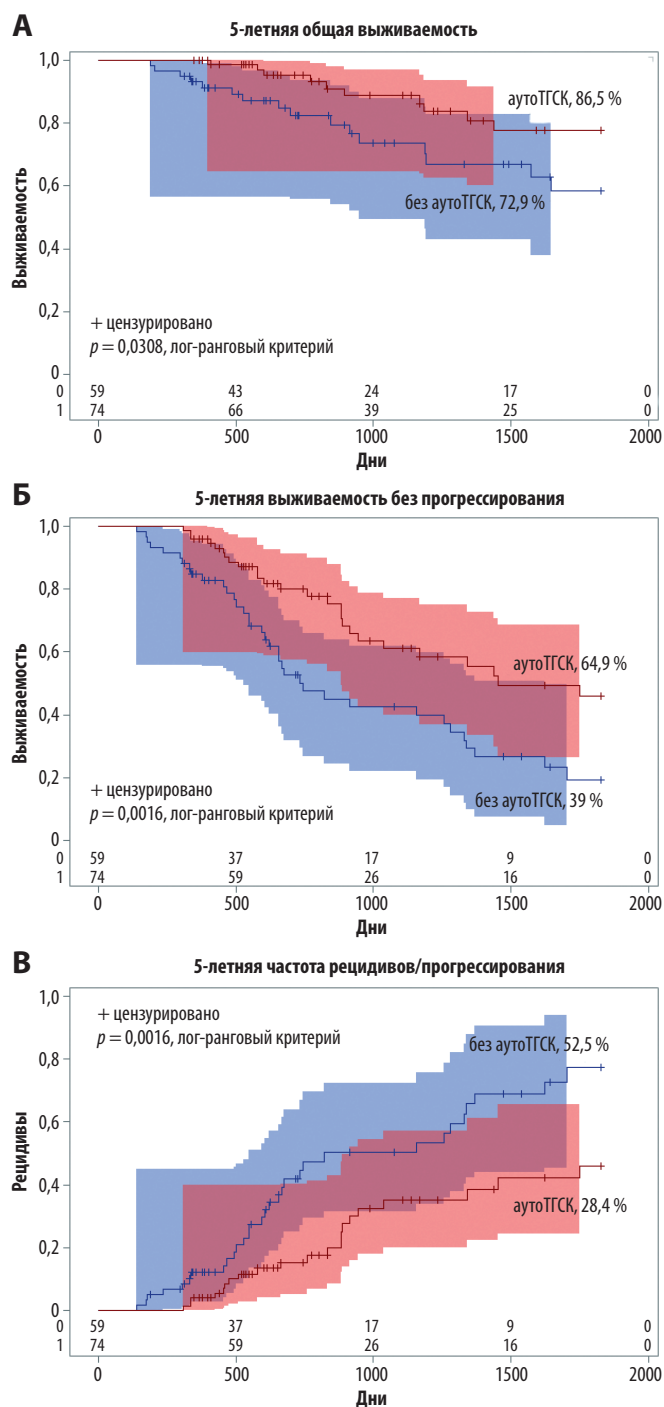


Рис. 1. (А) Общая выживаемость, (Б) выживаемость без прогрессирования, (В) частота рецидивов/прогрессирования на срок 5 лет в группах пациентов с аутоТГСК и без таковой

Fig. 1. (A) Overall survival, (B) progression-free survival, and (C) relapse/progression rate over a 5-year period in the auto-HSCT and non-auto-HSCT treated patients

39 % ($p = 0,0016$) соответственно. Частота рецидивов/прогрессирования заболевания на срок 5 лет была выше в группе пациентов без аутоТГСК (52,5 vs 28,4 %; $p = 0,0016$ для групп без аутоТГСК и с аутоТГСК соответственно) (рис. 1).

По данным многофакторного анализа, аутоТГСК не влияла на ОВ и ВВП, а также на частоту рецидивов/прогрессирования заболевания ($p > 0,05$) (рис. 2). Прогностически благоприятным фактором для ОВ и ВВП был вариант моноклонального белка ($p = 0,021$).

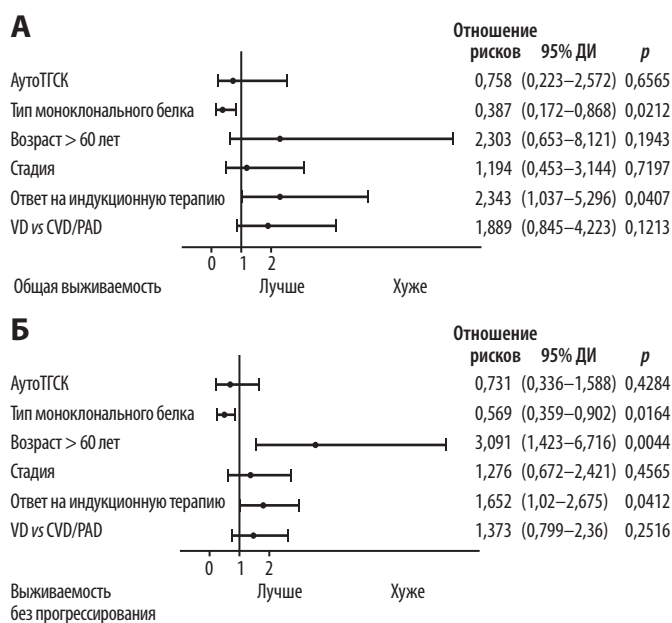


Рис. 2. Многофакторный анализ (А) общей выживаемости и (Б) выживаемости без прогрессирования

Fig. 2. Multivariate analysis of (A) overall survival and (B) progression-free survival

Показатели выживаемости лучше при миеломе Бенс-Джонса, хуже при ММ IgA независимо от типа легких цепей. Неблагоприятным прогностическим фактором для ВБП и частоты рецидивов/прогрессирования оказался возраст старше 60 лет ($p = 0,004$ и $p = 0,04$ соответственно). Отсутствие достижения полного ответа на индукционную терапию было независимым предиктором плохого прогноза в отношении как ОВ, так и ВБП ($p = 0,04$ и $p = 0,041$ соответственно). Частота рецидивов/прогрессирования заболевания зависела от типа моноклонального белка ($p = 0,04$) и была статистически значимо ниже у пациентов с миеломой Бенс-Джонса. Вид терапии, стадия заболевания, наличие повреждения почек не оказывали влияния на выживаемость больных ММ ($p > 0,05$).

Проведение поддерживающей терапии после аутоТГСК не влияло на показатели ОВ ($p > 0,05$), но статистически значимо улучшало ВБП (67,4 vs 60,7 %; $p = 0,03$) и снижало частоту рецидивов/прогрессирования заболевания (26,1 vs 32,1 %; $p = 0,05$ при использовании поддерживающей терапии и без таковой соответственно) (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

За последние 2 десятилетия произошел большой сдвиг в лечении ММ. И хотя до сих пор ММ считается неизлечимым заболеванием, современные подходы обеспечивают значительный прогресс в улучшении отдаленных результатов лечения. Внедрение аутоТГСК было основной причиной улучшения показателей ОВ у более молодых пациентов до использования новых противоопухолевых средств [13]. Однако, несмотря на высокую эффективность аутоТГСК, у подавляющего большинства больных развиваются рецидивы, а длительные ремиссии остаются редким событием.

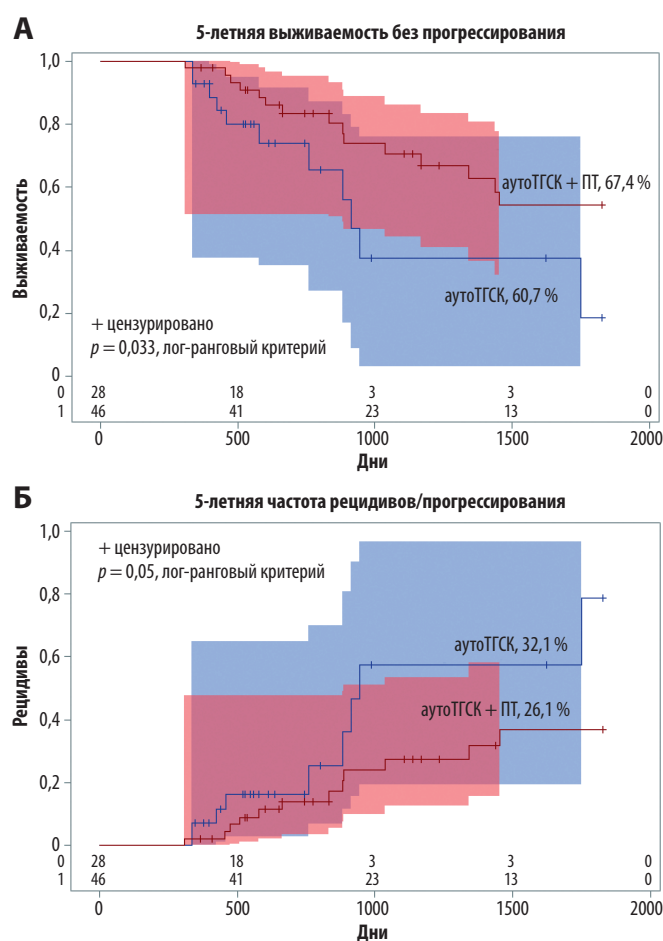


Рис. 3. (А) Выживаемость без прогрессирования и (Б) частота рецидивов/прогрессирования на срок 5 лет у пациентов после аутоТГСК в группах с поддерживающей терапией и без таковой

Fig. 3. (A) Progression-free survival and (B) relapse/progression rate over a 5-year period in the auto-HSCT treated patients with and without maintenance therapy

Внедрение в клиническую практику новых противоопухолевых препаратов (талидомид, леналидомид и бортезомиб) существенно изменило стратегию лечения больных ММ. Добавление этих препаратов до и/или после аутоТГСК резко увеличило скорость достижения и частоту полных и очень хороших частичных ответов [14, 16].

АутоТГСК у пациентов моложе 65 лет остается «золотым стандартом». Однако в эпоху новых лекарственных средств роль аутоТГСК ставится под сомнение. Проводятся клинические исследования, целью которых является возможность отсрочки аутоТГСК до рецидива заболевания. В связи с этим мы предприняли попытку оценить значимость аутоТГСК у пациентов, получающих современные препараты.

В настоящей статье мы представили ретроспективный анализ данных 133 больных ММ, проходивших лечение в нашей клинике в период с 2006 по 2016 г. Полученные нами результаты свидетельствуют об улучшении ВБП у пациентов с аутоТГСК, что согласуется с данными многих исследователей. Что касается ОВ, стоит отметить высокий уровень 5-летней ОВ у пациентов, не получавших аутоТГСК. Несомненно, это связано с использованием бортезомиб-содержащих

схем, а также поддерживающей терапии. В дальнейшем при рецидивах/прогрессировании эффект обеспечивается переходом на терапию второй-третьей линии (леналидомид, карфилзомиб). Наши данные по ОВ не отличаются от таковых метаанализа 9 рандомизированных исследований, в которых также не получено статистически значимых различий в ОВ у пациентов с и без аутоТГСК [17].

Поддерживающая терапия — долгосрочное лечение, направленное на снижение риска рецидивов/прогрессирования и на улучшение ОВ. В нашем исследовании не получено статистически значимых различий в ОВ у пациентов, получавших поддерживающую терапию после аутоТГСК или нет. Однако выявлены статистически значимые различия в ВБП и частоте рецидивов/прогрессирования. Опираясь на данные 2 рандомизированных исследований, в которых изучалось влияние поддерживающей терапии бортезомибом в течение 2 лет на результаты выживаемости больных ММ после аутоТГСК, можно сделать определенные выводы. Бортезомиб эффективен в качестве поддерживающей терапии в отношении ВБП. Однако в приведенных исследованиях, как и в нашем собственном, улучшение ОВ не отмечено [18, 19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В перспективе вопрос о проведении аутоТГСК в качестве консолидации, по всей вероятности, может быть пересмотрен. Однако в наших условиях, когда доступность новых препаратов не повсеместна, в настоящее время аутоТГСК с последующей поддерживающей терапией остается важным этапом программного лечения пациентов с ММ.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Е.И. Дарская.

Сбор и обработка данных: О.В. Пирогова, В.В. Порунова, О.В. Кудяшева.

Предоставление материалов исследования: О.В. Пирогова, В.В. Порунова, О.В. Кудяшева, Е.В. Бабенко, А.Г. Смирнова.

Анализ и интерпретация данных: О.В. Пирогова, И.С. Моисеев, Е.И. Дарская.

Подготовка рукописи: О.В. Пирогова, Е.И. Дарская, Б.В. Афанасьев.

Окончательное одобрение рукописи: Е.И. Дарская, Б.В. Афанасьев.

Административная поддержка: Б.В. Афанасьев.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дарская Е.И., Марами-Зонузи Н.Э., Осипов Ю.С. и др. Эффективность терапии пациентов с множественной миеломой, получавших в качестве первой линии трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Онкогематология. 2014;9(1):6–10.
- [Darskaya EI, Marami-Zonuzi NE, Osipov YuS, et al. Therapy efficacy in multiple myeloma patients received autologous stem cells transplantation as first line therapy. *Onkogematologiya*. 2014;9(1):6–10. (In Russ)]
2. Barlogie B, Gahrton G. Bone marrow transplantation in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 1991;7(2):71–9.
3. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003;348(19):1875–83. doi: 10.1056/nejmoa022340.
4. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 1996;335(2):91–7. doi: 10.1056/nejm199607113350204.
5. Lenhoff S, Hjorth M, Holmberg E, et al. Impact on survival of high-dose therapy with autologous stem cell support in patients younger than 60 years with newly diagnosed multiple myeloma: a population-based study. *Blood*. 2000;95(1):7–11.
6. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003;349(26):2495–502. doi: 10.1056/nejmoa032290.
7. Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 1999;341(21):1565–71. doi: 10.1056/nejm199911183412102.
8. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003;348(26):2609–17. doi: 10.1056/nejmoa030288.
9. Kropff MH, Bisping G, Wenning D, et al. Bortezomib in combination with dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *Leuk Res*. 2005;29(5):587–90. doi: 10.1016/j.leukres.2004.11.004.
10. Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS, et al. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*. 2006;108(10):3458–64. doi: 10.1182/blood-2006-04-015909.
11. Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvements in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood*. 2008;111(5):2521–6. doi: 10.1182/blood-2007-08-104984.
12. Schaapveld M, Visser O, Siesling S, et al. Improved survival among younger but not among older patients with multiple myeloma in the Netherlands, a population-based study since 1989. *Eur J Cancer*. 2010;46(1):160–9. doi: 10.1016/j.ejca.2009.07.006.
13. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 2008;111(5):2516–20. doi: 10.1182/blood-2007-10-116129.
14. Moreau P, Avet-Loiseau H, Harousseau JL, Attal M. Current trends in autologous stem cell transplantation for myeloma in the era of novel therapies. *J Clin Oncol*. 2011;29(14):1898–906. doi: 10.1200/jco.2010.32.5878.
15. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20(9):1467–73. doi: 10.1038/sj.leu.2404284.
16. 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(9758):2075–85. doi: 10.1016/s0140-6736(10)61424-9.
17. Koreth J, Cutler CS, Djulbegovic B, et al. High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13(2):183–96. doi: 10.1016/j.bbmt.2006.09.010.
18. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, 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(24):2946–55. doi: 10.1200/jco.2011.39.6820.
19. Rosinno L, Oriol A, Teruel AI, et al. Maintenance Therapy After Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma with Bortezomib/Thalidomide Vs. Thalidomide Vs. alpha2b-Interferon: Final Results of a Phase III Pethema/GEM Randomized Trial. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2012;120(21):334.