



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

**Acta Haematologica Polonica**journal homepage: [www.elsevier.com/locate/achaem](http://www.elsevier.com/locate/achaem)**Praca poglądowa/Review**

# Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego w starszym wieku niebędących kandydatami do autologicznej transplantacji komórek krwiotwórczych (autoSCT)

*Treatment of patients with multiple myeloma not candidates to autologous stem cell transplantation (autoSCT)*

**Anna Dmoszyńska\***

Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku UM w Lublinie, Kierownik: Prof. dr hab. med. Anna Dmoszyńska, Poland

**INFORMACJE O ARTYKULE**

Historia artykułu:

Otrzymano: 14.01.2013

Zaakceptowano: 25.01.2013

Dostępne online: 16.03.2013

Słowa kluczowe:

- szpiczak plazmocytowy
- starsi chorzy
- leczenie

Keywords:

- Multiple myeloma
- Older patients
- Treatment

**A B S T R A C T**

Multiple myeloma is still incurable disease, despite significant advances made in therapy during last 10–14 years. The improvement of survival rate is mainly observed in younger patients but not in older. Thus the major problem is to improve survival of older patients.

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

## Zachorowalność na szpiczaka i wskaźniki przeżycia u starszych chorych

Zachorowalność na szpiczaka plazmocytowego w Europie Zachodniej szacowana jest na 5,6:100 000 populacji, a mediana wieku chorych wynosi 70 lat. Systematycznie zwiększa się liczba chorych na szpiczaka, którzy osiągnęli 65. rok życia, co stanowi wyzwanie dla systemu opieki

zdrowotnej jako problem nie tylko leczniczy, lecz także socjalny i ekonomiczny. Przynajmniej połowa chorych ma powyżej 70 lat, a 20–30% więcej niż 80 lat. Zachorowalność w grupie chorych powyżej 75. roku wynosi 46:100 000 [1]. Z racji wieku chorzy ci charakteryzują się wielochorobowością, nasileniem niesprawności umysłowej i fizycznej, a także problemami socjalnymi, co wymaga podejścia interdyscyplinarnego, nie tylko czysto medycznego, ale także organizacji opieki pozaszpitalnej, której często rodzina nie

\* Adres do korespondencji: Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku UM, ul. Staszica 11, 20-081 Lublin. Tel.: +48815345468.

Adres email: [annadmosz@wp.pl](mailto:annadmosz@wp.pl).

jest w stanie zapewnić. W takiej sytuacji podejmowanie decyzji zarówno diagnostycznych, jak i leczniczych wymaga od lekarza wszechstronnego rozpoznania aktualnego stanu rzeczy. Jeśli przewidywany okres przeżycia pacjenta wydaje się dość krótki, to najważniejsze jest poprawienie jakości życia bez angażowania kosztownej diagnostyki czy najnowszego i najdroższego leczenia. Niejednokrotnie decyzja taka wymaga konsultacji z innymi specjalistami. Niestety brak jest ustalonych zaleceń dotyczących chorych w starszym wieku ze współistniejącymi chorobami i chorobą nowotworową, taką jak szpiczak plazmocytowy. Starsi chorzy są biologicznie zróżnicowaną grupą chorych i tylko część z nich wymaga leczenia paliatywnego. Natomiast większa część chorych może być poddana leczeniu podobnemu jak w młodszej grupie pacjentów.

W chwili obecnej nie dysponujemy terapią umożliwiającą wyleczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego. Niemniej leki wprowadzone do leczenia tej choroby w ostatniej dekadzie pozwoliły na znaczące wydłużenie okresu bez objawów choroby (PFS; *progression free survival*), a także czasu całkowitego przeżycia (OS; *overall survival*). Ta poprawa PFS i OS odnosi się przede wszystkim do grupy młodszych chorych, mniej zaznaczona jest w grupie starszych, a w grupie powyżej 75. roku nie obserwuje się jej wcale [2-4].

Nadal utrzymuje się dwie strategie leczenia, tj. dla chorych, którzy są kandydatami do chemioterapii w dużych dawkach wspomaganą autotransplantacją krwiotwórczych komórek szpiku (autoSCT; *autologous stem cell transplantation*), i druga, nieobejmująca tej procedury.

Pierwszą strategię stosuje się u chorych młodszych tradycyjnie rozumianych jako pacjentów poniżej 65. rż., a drugą dla chorych powyżej 65. rż. Należy jednak podkreślić, że ważniejszy od wieku kalendarzowego jest wiek biologiczny i współistniejące choroby, dlatego procedurze autoSCT mogą być poddani również starsi chorzy. Można się spodziewać, że dla chorych powyżej 65., a nawet 70. rż. dostępność nowych leków, a także autoSCT wpłynie korzystnie na wydłużenie PFS i, co jest z tym związane, na jakość życia, a także może wpłynąć na wydłużenie OS [5-7].

Analiza wykonana na podstawie bazy SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) wykazała, że dla całej grupy chorych na szpiczaka plazmocytoowego względne wskaźniki przeżycia RSRs (*relative survival rates*) w latach 1998-2002 wynosiły dla 5-letnich przeżyć 32,8%, a dla 10-letnich 15%. W latach 2003-2007 wskaźniki RSRs poprawiły się i wynosiły dla 5-letnich przeżyć 40,3%, a dla 10-letnich 20,8%. Największą poprawę zaobserwowano w grupie chorych poniżej 44. roku życia - RSRs odpowiednio 70% 5-letnich i 50% 10-letnich. Jeśli chodzi o grupę chorych powyżej 65. roku życia, to w grupie 65-74 lat odsetek 5-letnich przeżyć w dwóch analizowanych okresach zwiększył się z 32,1% do 37,4% a w grupie chorych powyżej 75. rż. z 19,4% do 22,7%. Największy wzrost RSRs obserwowano w grupie poniżej 65. roku życia i wyniósł on 16,6%. Tak więc mimo poprawy RSR, różnica między tą grupą a grupą starszych chorych była znacząca statystycznie. Ciekawe, że jeśli chodzi o RSR, dla 10-letnich przeżyć największą poprawę obserwowano w grupie chorych w wieku 50-54 lat [8]. Tabela 1 ilustruje dużą różnicę we wskaźnikach RSRs między grupami młodszych i starszych chorych, co

**Tabela 1 – Wskaźnik RSR dla wybranych przedziałów wiekowych chorych młodszych w porównaniu z grupą powyżej 65. rż**

**Table 1 – RSR indicator for selected patients younger ages as compared with over 65 years of age**

Grupy wiekowe	5-letni RSR		10-letni RSR	
	A	B	A	B
< 45	53,9	70,5	38,4	49,6
45-49	51,6	63,3	35,2	38,8
50-54	49,3	58,3	25,0	36,5
65-74	32,1	37,4	11,9	15,7
≥ 75	19,4	22,7	6,4	8,4

A – przedział czasowy 1998-2002  
 B – przedział czasowy 2003-2007.  
 RSR (*relative survival rate*) – wskaźnik przeżycia.

wskazuje na konieczność zmiany strategii postępowania terapeutycznego.

Opublikowana w roku 2011 zaktualizowana analiza SEER podaje, że 5-letnie przeżycie u chorych młodszych wynosi więcej niż 70%, ale również w grupie starszej wiekowo obserwuje się tendencję do poprawy, chociaż mniej wyraźną niż w młodszej grupie [9]. Interpretacja danych z bazy SEER ma pewne ograniczenia, gdyż dane te nie zawierają informacji na temat zastosowanej terapii. Z uwagi na ogromny postęp, który dokonał się w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego w następstwie wprowadzenia nowych leków, można mieć nadzieję, że następna analiza SEER obejmująca lata 2008-2012 będzie korzystniejsza dla starszych chorych w związku z większą dostępnością tej grupy chorych do nowych leków immunomodulujących i inhibitorów proteasomu. Aktualnie u chorych powyżej 75. roku życia PFS wynosi 20,5 a OS 37,6 miesiąca [10]. Należy więc dołożyć starań, aby także starsi chorzy mogli skorzystać z dobrodziejstwa nowych terapii. Zastosowanie nowych leków u starszych chorych wymaga dokładnie zaprogramowanego leczenia wspomagającego oraz ustalenia właściwej dawki nowych leków, a także dobrania stosownej do wieku kombinacji tych leków i sekwencji ich stosowania. Odpowiednio dobrane leczenie wspomagające pozwala na zminimalizowanie objawów związanych z toksycznością nowych leków. Zalecenia EMN opublikowane w roku 2011 podają algorytm redukcji leków dla starszych chorych z uwzględnieniem czynników ryzyka [1]. Czynniki ryzyka będące wskazaniem do redukcji dawek leków to: wiek powyżej 75. rż., ograniczenie sprawności fizycznej wymagające opieki osób drugich oraz współistniejące choroby układu krążenia, płuc, wątroby i nerek. W tabeli II przedstawiono trzy poziomy dawkowania leków w zależności od liczby czynników ryzyka: grupa I to chorzy bez ww. czynników ryzyka, u których można stosować pełne dawki (*go go*); grupa II to pacjenci z jednym czynnikiem ryzyka, którzy wymagają redukcji dawki leków (*moderate go*); grupa III to chorzy z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka oraz z toksycznością niehematologiczną w stopniu 3. lub 4. wg WHO, którzy wymagają dalszej redukcji (*slow go*).

Poza redukcją dawek leków zależnych od ww. czynników ryzyka praktyczne znaczenie ma umiejętność radzenia sobie z objawami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem nowych leków. W przypadku toksyczności 3. lub 4. stopnia

**Tabela II – Algorytm dawkowania leków w zależności od czynników ryzyka wg Palumbo**  
**Table II – Medication dosage algorithm, depending on the risk factors by Palumbo**

Lek	Pełna dawka	Redukcja – przynajmniej 1 czynnik ryzyka	Dalsza redukcja przynajmniej 1 czynnika ryzyka + 3.–4. stopnia toksyczności niehematologicznej
Deksametazon	40 mg/d 1., 8., 15., 22./co 4 tyg.	20 mg/d 1., 8., 15., 22.	10 mg/d 1., 8., 15., 22.
Prednizon	60 mg/m <sup>2</sup> 1.–4./4 tyg. lub 50 mg co drugi dzień	30 mg/m <sup>2</sup> 1–4 lub 25 mg co drugi dzień	15 mg/m <sup>2</sup> 1–4 lub 12,5 mg co drugi dzień
Talidomid	100 mg/d à la longue	50 mg/d à la longue	50 mg co drugi dzień à la longue
Lenalidomid	25 mg/d 1–21	15 mg/d 1–21	10 mg/d 1–21
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup> dni 1., 4., 8., 11./3 tyg.	1,3 mg/m <sup>2</sup> 1., 8., 15., 22./5 tyg.	1,0 mg/m <sup>2</sup> 1., 8., 15., 22./5 tyg.
Melfalan	0,25 mg/kg/4 tyg. 1–4 dni	0,18 mg/kg/4 tyg. 1–4 dni	0,13 mg/kg/4 tyg. 1–4 dni

wg WHO zaleca się zaprzestanie stosowania leku z ewentualnym powrotem po ustąpieniu toksyczności w dawce zredukowanej. Wskazany stopień redukcji leków opisano dokładnie w zaleceniach Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczących leczenia szpiczaka plazmocytozy w roku 2012 [11], a także zawarte są w charakterystyce poszczególnych leków (Tab. I).

Generalnie, w grupie starszych chorych występuje zjawisko leczenia poniżej standardów wypracowanych dla grupy młodszej wiekowo. W wielu badaniach wykazano, że uzyskanie całkowitej remisji po leczeniu indukcyjnym wpływa na PFS i OS [3, 10].

## Nowe leki

### Talidomid

Od kilku lat standardowym leczeniem starszych chorych jest dodatnie do klasycznego schematu melfalan + prednizon (MP) talidomidu (T). W sześciu randomizowanych, prospektywnych badaniach wykazano, że schemat MPT wydłuża w sposób znamieny statystycznie czas do progresji choroby (PFS), a w trzech z tych badań wykazano również istotne wydłużenie całkowitego czasu przeżycia (OS) [12]. Schemat ten stał się standardem leczenia starszych chorych niebędących kandydatami do autoSCT [13].

### Bortezomib

Drugim sposobem leczenia tej grupy chorych jest schemat MP z dodatkiem bortezomibu VMP (Velcade, melfalan, prednizon) [14]. Największe do tej pory randomizowane badanie VISTA (Velcade As Initial Standard Therapy in Multiple Myeloma) objęło 655 chorych w starszym wieku, którzy nie kwalifikowali się do chemioterapii w dużych dawkach wspomaganą przeszczepianiem krwiotwórczych komórek macierzystych, i zostało ostatnio zaktualizowane po 5 latach obserwacji [15]. Pięcioletnia obserwacja wykazała wydłużenie mediany całkowitego przeżycia o 13,3 miesiąca w grupie leczonej układem VMP (bortezomib, melfalan, prednizon) w porównaniu z grupą leczoną tylko melfalanem i prednizonem (MP).

OS w grupie VMP wyniosło 55,7 miesiąca, a w grupie MP 46,4 miesiąca. Jeśli chodzi o odsetek drugich pierwotnych nowotworów, to był on w obu obserwowanych grupach podobny i wyniósł poniżej 5%. Analiza czasu całkowitego przeżycia u chorych leczonych następnymi terapiami wykazała znaczenie uzyskania optymalnej odpowiedzi na wstępne leczenie VMP i sugeruje, że bortezomib powinien być raczej stosowany w leczeniu wstępnym (indukującym), niż rezerwowany do leczenia ratunkowego. Ciekawa analiza z tego badania dotyczyła OS w różnych subgroupach. U chorych powyżej 75. roku życia mediana OS w grupie VMP wyniosła 50,7 miesiąca vs 32,9 miesiąca w grupie MP. U chorych z zaawansowanym szpiczakiem w 3. stopniu, wg ISS, OS w grupie VMP wynosiło 42,1 miesiąca, a w grupie MP 30,5 miesiąca. W podgrupie z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 60 ml/min OS wynosiło odpowiednio dla VMP i MP 56,8 vs 36,7 miesiąca, co wskazuje na celowość stosowania bortezomibu u chorych z niewydolnością nerek. W ostatnim okresie wykazano, że podając bortezomib podskórnym jeden raz w tygodniu, obserwuje się podobną skuteczność jak przy podaniu dożylnym dwa razy w tygodniu, ale znacznie mniejszą toksyczność, w tym neurotoksyczność, co jest niezwykle ważne dla starszych chorych [16].

### Lenalidomid

Trzeci z nowych leków, który jest analogiem talidomidu – lenalidomid, stosowany jest u starszych chorych w kombinacji z melfalanem i prednizonem (MPR) lub deksametazonem (TAL/DEX) [17–19]. W badaniach klinicznych wykazano dużą skuteczność lenalidomidu stosowanego zarówno u chorych w pierwszej linii leczenia, jak i w leczeniu opornych/nawrotowych postaci szpiczaka, a także w leczeniu podtrzymującym [17, 19].

Touzeau i wsp. [20] w grupie 45 chorych w wieku powyżej 75. roku życia z nawrotowym MM, u których stosowano lenalidomid z deksametazonem, obserwowali 62% odpowiedzi na to leczenie, a okres wolny od progresji choroby wyniósł 14 miesięcy. Odsetek odpowiedzi na to leczenie był podobny jak w grupie młodszych chorych i jak w randomizowanych badaniach klinicznych MM 009 i MM 010, które były podstawą rejestracji tego leku. Chorzy ci otrzymali pełną dawkę

lenalidomidu, tj. 25 mg przez 21 dni w cyklu 28-dniowym oraz 20 mg deksametazolu 1x w tygodniu. 29% chorych wymagało redukcji dawki z powodu cytopenii, u 7% wystąpiły powikłania zakrzepowe.

Michel i wsp. [21] u 64 chorych z medianą wieku 73,5 roku, którzy byli leczeni schematem MPT (melfalan, prednizon, talidomid), a w drugiej linii otrzymali lenalidomid z deksametazonem (LEN/DEX) całkowitą odpowiedź na leczenie (ORR) obserwowali u 78% chorych, w tym u 31% więcej niż bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR). Mediana czasu przeżycia od momentu zastosowania LEN/DEX wyniosła 43 miesiące, co wskazuje, że zastosowanie nowych leków w tej grupie chorych poprawia wyniki dotychczasowego leczenia. Podobne wyniki uzyskali Rodon i wsp. [22] w grupie jeszcze trochę starszych chorych (mediana 75,8), którzy po leczeniu MPT lub LEN/DEX otrzymali skojarzone leczenie w układzie bendamustyna + bortezomib + deksametazon (BVD). Odpowiedź co najmniej częściową uzyskało 67,1% chorych.

Stosując leczenie talidomidem lub lenalidomidem z uwagi na ich teratogenne działanie na płód, należy stosować się do zaleceń zapobiegania ciąży opisanych szczególnie w charakterystyce produktu. U chorych starszych dotyczy to z racji wieku wyłącznie mężczyzn, gdyż leki immunomodulujące talidomid i lenalidomid przechodzą do nasienia. Lenalidomid w Polsce możliwy jest do zastosowania u chorych opornych na leczenie bądź z nawrotem choroby w ramach tzw. terapii niestandardowej.

## Rola autoSCT u starszych chorych

Procedura wysokodawkowej chemioterapii może być stosowana u chorych powyżej 65. rż., a w niektórych przypadkach pacjentów powyżej 70. rż. w dobrym stanie ogólnym bez współistniejących chorób [23, 24]. Zwykle u tych chorych stosuje się mniejsze dawki mieloablacyjne melfalanu

100–140 mg/m<sup>2</sup>. Chorzy ci nie powinni otrzymywać w leczeniu indukcyjnym schematów zawierających melfalan. Schematy indukcyjne powinny składać się z jednego nowego leku z dodatkiem lub bez kortokosterydów, np. LEN/DEX [16, 17]. Jednak w dobie nowych leków pozwalających uzyskać remisję całkowitą u 20–44% chorych, co jest wynikiem porównywalnym z procedurą autoSCT, niektórzy autorzy kwestionują zasadność tej procedury u starszych chorych. W grupie chorych będących potencjalnymi kandydatami do autoSCT o kwalifikacji do tego leczenia powinna decydować jakość odpowiedzi na leczenie indukcyjne [24]. Roncon i wsp. [25] dokonali oceny mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych w grupie 17 chorych w wieku powyżej 65. rż. (mediana 66), porównując wyniki z grupą 33 młodszych chorych (mediana 52). Za powodzenia mobilizacji uznano liczbę  $\geq 2,5 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>/kg masy ciała. Komórki krwiotwórcze mobilizowano, stosując filgrastim w dawce 16 µg/kg/d. Liczba aferez w grupie młodszej wyniosła 1, a w grupie starszej 2. W grupie starszej uzyskano 4,68x10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup>/kg, w grupie młodszej 3,30x10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup>/kg. Wyniki te potwierdziły wykonalność skutecznej mobilizacji i transplantacji komórek krwiotwórczych u starszych chorych.

W tabeli III zestawiono najbardziej skuteczne schematy indukcyjne dla chorych niekwalifikujących się do autoSCT.

## Podsumowanie

Przeważającą część chorych na szpiczaka plazmocytozowego stanowi grupa pacjentów w wieku powyżej 65. rż. Chorzy ci z racji wieku oraz często współistniejących chorób wymagają szczególnej uwagi zarówno w wyborze stosowanej terapii, jak i dawek zaaplikowanych leków, aby leczenie było skuteczne i aby uniknąć następstw skumulowanej toksyczności hematologicznej i niehematologicznej. Jednocześnie chorzy ci powinni mieć możliwość skorzystania z dobrodziejstwa, jakie

**Tabela III – Najbardziej skuteczne schematy indukcyjne dla chorych niekwalifikujących się do autoSCT**  
**Table III – The most effective induction regimens for patients not eligible for autoSCT**

Schemat (badanie)	Dawkowanie	Odpowiedź na leczenie (ORR)
MPT (Gimema, IFM)	Melfalan 4 mg/m <sup>2</sup> 1–7 dni Prednizon 40 mg/m <sup>2</sup> 1–7 dni Talidomid 100 mg/dzień <i>à la longue</i> Powtarzany co 4–6 tygodni do 12x	76–85% w tym CR 13–15%
MPV (Vista)	Melfalan 9 mg/m <sup>2</sup> 1–4 dni Prednizon 60 mg/m <sup>2</sup> 1–4 dni Bortezomib 1,3 mg/m <sup>2</sup> w dniach 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. i 32. W cyklach 1–4 i cyklach 5–9 w dniu 1., 8., 22., 29. cyklu powtórzeń co 6 tyg. do 9x	76% w tym CR 30%
MPR-R (MMO15)	Melfalan 0,18 mg/kg 1–4 dni Prednizon 2 mg/kg 1–4 dni Lenalidomid 10 mg 1–21 dni Cykle co 4 tyg. do 9, a później lenalidomid do	77% w tym CR 16%
Len/BOR/DCX (Mayo Clinic)	Lenamidomid 25 mg, dni 1.–14. Bortezomib 1,3 mg/m <sup>2</sup> 1., 4., 8., 11. Deksametazon 20 mg 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. a w cyklu 5–8 Deksametazon 10 mg Cykle podtrzymane co 3 tygodnie x 8	ORR 100% w tym CR 37%

niesie nowoczesna terapii skutkująca przedłużeniem PFS i OS, a także poprawą jakości życia. Większość starszych chorych może być leczona podobnie jak grupa chorych młodszych, czyli poniżej 65. rż. Niektórzy chorzy powyżej 65. rż. mogą być poddani także procedurze wysokodawkowej chemioterapii wspomaganą autotransplantacją komórek krwiotwórczych.

### Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

### 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.

Badania własne zostały przeprowadzone zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej i zaakceptowane przez lokalną Komisję Bioetyki, a ich uczestnicy wyrazili pisemną zgodę na udział.

### PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, Dimopoulos MA, Bladé J, Mateos MV, et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood* 2011;118:4519–4529.
- [2] Kristinsson SY, Landgren O, Dickman PW, Derolf AR, Björkholm M. Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. *J Clin Oncol* 2007;25:1993–1999.
- [3] Harousseau JL, Palumbo A, Richardson PG, Schlag R, Dimopoulos MA, Shpilberg O, et al. Superior outcomes associated with complete response in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with nonintensive therapy: analysis of the phase 3 VISTA study of bortezomib plus melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone. *Blood* 2010;116(19):3743–3750.
- [4] Hulin C, Facon T, Rodon P, Pegourie B, Benboubker L, Doyen C, et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol* 2009;27(22):3664–3670.
- [5] Sirohi B, Powles R, Treleaven J, Mainwaring P, Kulkarni S, Pandha H, et al. The role of autologous transplantation in patients with multiple myeloma aged 65 years and over. *Bone Marrow Transplant* 2000;25(5):533–539.
- [6] Mehta J, Singhal S. High-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation in myeloma patients under the age of 65 years. *Bone Marrow Transplant* 2007;40(12):1101–1114.
- [7] Giralt S. Stem cell transplantation for multiple myeloma: current and future status. *Hematology ASH Educ Program* 2011;13:191–196.
- [8] Howlader N, Noone AM, Krapcho M. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2008 [Based on November 2010 SEER data submission, posted to the SEER website 2011.] Bethesda, MD: National Cancer Institute. Available from: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2008/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/).
- [9] Pulte D, Gondos A, Brenner H. Improvement in survival of older adults with multiple myeloma: results of an updated period analysis of SEER data. *Oncologist* 2011;16:1600–1603.
- [10] Hulin C, Rodon Ph, Campioni L. Clinical Characteristics. Chromosomal Abnormalities and Outcomes in Very Elderly Patients with Multiple Myeloma The IFM Experience *Blood* 2012;120:204.
- [11] Dmoszyńska A, Walter-Croneck A, Mańko J, Usnarska-Zubkiewicz L, Stella-Hołowiecka B, Walewski J, et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozy na rok 2012. *Acta Haematol Pol* 2012;43:7–47.
- [12] Waage A, Palumbo AP, Fayers P. MP versus MPT for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: a meta-analysis of 1,682 individual patients data from six randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2010;28:8130 (abstr).
- [13] Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, Caravita T, Falcone A, Callea V, et al. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood* 2008;112(8):3107–3114.
- [14] San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359(9):906–917.
- [15] San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M. Continued Overall Survival Benefit After 5 Years Follow-up With Bortezomib-Melphalan-Prednisone (VMP) Versus Melphalan-Prednisone (MP) in Patients With Previously Untreated Multiple Myeloma and No Increased Risk of Second Primary Malignancies: Final Results of the Phase 3 Vista Trial. 54<sup>th</sup> ASH Annual Meeting and Exposition; 2012 (Abstr).
- [16] Bringhen S, Larocca A, Rossi D, Cavalli M, Genuardi M, Ria R, et al. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood* 2010;116(23):4745–4753.
- [17] Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357(21):2123–2132.
- [18] Quach H, Fernyhough L, Henderson R, Corbett G, Lynch K, Ritchie D, et al. Lower – dose lenalidomide and dexamethasone reduces toxicity without compromising efficacy in patients with relapsed/refractory myeloma, WHO are aged ≥ 65 years or have renal impairment: planned interim results of a prospective multicentre phase II trial. 54<sup>th</sup> ASH Annual Meeting and Exposition; 2012 (Abstr).
- [19] Palumbo A, Falco P, Benevolo G, Rossi D, Carella AM, Guglielmelli T, et al. A multicenter, open label study of oral lenalidomide and prednisone (RP) followed by oral lenalidomide melphalan and prednisone (MPR) and oral lenalidomide maintenance in newly diagnosed elderly multiple myeloma patients. 54<sup>th</sup> ASH Annual Meeting and Exposition; 2012 (Abstr).

- [20] Touzeau C, Blin N, Clavert A, Roland V, Loirat M, Tesson B, et al. Efficacy of lenalidomide plus dexamethasone in patients older than 75 years with relapsed multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2012;53(7):1318-1320.
- [21] Michel J, Revuz S, Tardy S, Fouquet G, Roussel M, Balasanu O, et al. Efficacy of Lenalidomide In Patients with Multiple Myeloma Previously Treated by Melphalan-Prednisone and Thalidomide. 54<sup>th</sup> ASH Annual Meeting and Exposition; 2012 (Abstr).
- [22] Rodon P, Hulin C, Pegourie B, Bendamustine, Tiab M, Anglaret B, Benboubker L, et al. Bortezomib and Dexamethasone (BVD) in Elderly Patients with Multiple Myeloma in First Relapsed. Updated Results of IFM 2009-01 Trial. 54<sup>th</sup> ASH Annual Meeting and Exposition; 2012 (Abstr).
- [23] Quach H, Prince HM, Mileskin L. Treatment strategies in elderly patients with multiple myeloma: current status. *Drugs Aging* 2007;24(10):829-850.
- [24] Quach H, Prince HM, Spencer A. Managing multiple myeloma in the elderly: are we making progress? *Expert Rev Hematol* 2011;4(3):301-315.
- [25] Roncon S, Barbarosa IL, Campilho F, Lopes SM, Campos A, Carvalhais A, et al. Mobilization and collection of peripheral blood stem cells in multiple myeloma patients older than 65 years. *Transplantation Proceedings* 2011;43:244-246.