

# Tratamiento de primera línea del mieloma múltiple con esquema RVD (bortezomib, lenalidomida y dexametasona) en pacientes elegibles y no elegibles para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos: experiencia de un único centro.

Frontline treatment for multiple myeloma with RVD regimen (bortezomib, lenalidomide and dexamethasone) for transplant-eligible and non-transplant eligible patients for autologous stem cell transplantation: single center experience.

X Andrade<sup>1</sup>, K Oliveros<sup>2</sup>, L Layedra<sup>1</sup>, M Posligua<sup>1</sup>, J Oliveros<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología. Hospital Luis Vernaza. Guayaquil, Ecuador.

<sup>2</sup>Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Ecuador

joliveros@jbgye.org.ec // xandrade@jbgye.org.ec

Fecha de recepción: 18/04/2016

Fecha de aprobación: 14/07/2014



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA

Volumen 20 n° 2: 189 - 196

Mayo - Agosto 2016

**Palabras clave:** Bortezomib, Lenalidomida, Mieloma múltiple, Dexametasona, Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

**Keywords:** Bortezomib, Lenalidomide, Multiple Myeloma, Dexamethasone, Autologous stem cell transplantation.

## Resumen

### Introducción

El tratamiento del mieloma múltiple (MM) en primera línea difiere si el paciente es elegible o no para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH). Tiene como objetivo alcanzar una ma-

yor profundidad de respuesta por su asociación con una supervivencia prolongada. La introducción de nuevos fármacos para el tratamiento del MM ha incrementado significativamente la tasa de respuestas

completas previo al TAPH. En el siguiente estudio exploramos la actividad y respuestas además del perfil de toxicidad del esquema bortezomib, lenalidomida y dexametasona (RVD) en pacientes con MM elegibles y no elegibles para TAPH.

### Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo con 14 pacientes con diagnóstico de MM desde el 1 de enero del 2011 hasta el 31 octubre del 2014, que recibieron tratamiento con esquema RVD (bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> SC días 1, 4, 8, 11; lenalidomida 25 mg VO días 1-21 y dexametasona 40 mg PO días 1-4 y 9-12) durante 4 a 6 ciclos. Después del tratamiento de inducción, los pacientes no elegibles para TAPH recibieron tratamiento de mantenimiento con lenalidomida o talidomida. Los pacientes elegibles para TAPH recibieron trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos con melfalán 100 mg/m<sup>2</sup> días -2 y -1 (dosis total 200 mg/m<sup>2</sup>) y posteriormente tratamiento de mantenimiento desde los 3 meses postrasplante hasta progresión o toxicidad inaceptable. Analizamos los resultados del tratamiento, supervivencia global y libre de progresión según su elegibilidad para TAPH.

### Resultados

La mediana de edad en nuestra serie fue de 69 años (52-79 años IQR 12 años), con una mediana de seguimiento de 24 meses (10-42 meses IQR 24 meses). En el grupo que recibió TAPH (n= 4) la mediana de edad fue de 66 años (52-67 años IQR 10 años) mientras que en el grupo que no recibió TAPH (n= 10) fue de 72 años (57-79 años IQR 9 años). No existieron diferencias entre los grupos en cuanto a sexo, isotipo de inmunoglobulina, creatinina sérica, hipercalcemia ni formas extramedulares al momento del diagnóstico. De toda la serie, un solo paciente del grupo elegible a TAPH no recibió tratamiento de mantenimiento. Existió un mayor número de estadios avanzados (ISS:3) en el grupo de pacientes no elegibles para TAPH, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p= 0.26). El perfil de toxicidad fue similar para ambos grupos, sin diferencias significativas con respecto a toxicidad hematológica y no hematológica.

La tasa de respuestas al esquema RVD fue superior dentro del grupo de pacientes elegibles para TAPH (RC/RCs 75% vs 30% p=0.02). La supervivencia

global (SG) de la serie fue de 33 meses (mediana no alcanzada) con una media de supervivencia libre de progresión (SLP) de 32 meses (mediana no alcanzada). La consolidación de la respuesta con TAPH mostró una mejor SG (30 meses vs 20 meses p= 0.14) y SLP (30 meses vs 20 meses, p= 0.13) aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

### Conclusión

El esquema RVD para pacientes con MM elegibles a TAPH se asocia a un nivel de toxicidad aceptable, una tasa de remisiones completas elevada y una mejor SG y SLP cuando la respuesta se consolida con un TAPH.

### Abstract

#### Introduction

Frontline treatment for multiple myeloma (MM) differs between transplant-eligible and non-transplant eligible patients. The main goal is to achieve a deeper response associated with a prolonged survival rate. Introduction of novel therapies for MM has significantly improved the pre-transplant complete response rate, thus improving the prognosis of patients receiving autologous stem cell transplant (ASCT). In this study, we analyzed the activity and response as well as the toxicity of the bortezomib, lenalidomide, dexametasone (RVD) regimen in patients with MM that are either transplant or non transplant eligible.

#### Methods

This was a retrospective study done in a single medical center from January 1, 2011 through October 31<sup>st</sup> 2014, where we included 14 patients diagnosed with MM that received frontline treatment with RVD regimen (bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> days 1, 4, 8, 11; lenalidomide 25 mg PO days 1-21 and dexametasone 40 mg PO days 1-4 and 9-12) for 4 to 6 cycles. Following induction treatment, non-ASCT eligible patients received maintenance treatment with either lenalidomide or thalidomide. ASCT eligible patients underwent autologous stem cell transplant with melphalan 100 mg/m<sup>2</sup> days -2 and -1 (total dose 200 mg/ m<sup>2</sup>) and latter maintenance therapy 3 months post- transplant until disease progression or unacceptable drug toxicity. We analyzed treatment outcomes, overall survival (OS) and progression free survival (PFS) according to ASCT-eligibility.

## Results

Median age in our series was 69 years old (52-79 yrs IQR 12 yrs) with a median follow-up of 24 months (10-42 months IQR 24 months). In the ASCT group (n= 4) the median age was 66 years old (52-67 yrs IQR 10 yrs) while in the non ASCT group (n= 10) was 72 years old (57-79 yrs IQR 9 yrs). There were no differences between groups as for sex, immunoglobulin isotype, serum creatinine, hypercalcemia or extramedullary disease at the time of diagnosis. Only one patient from the ASCT eligible group did not receive maintenance therapy. There were a higher number of patients with advanced disease (ISS:3) on the non-ASCT group, although this difference was not statistically significant (p=0.26). The toxicity profile was similar between groups with no differences found according to hematological and non-hematological toxicity.

The response rate with RVD regimen was higher on the ASCT-group (CR/sCR 75% vs 30% p=0.02). Overall survival (OS) in our series was 33 months (median not reached) with a disease progression free survival (PFS) of 32 months (median not reached). Response consolidation with ASCT was associated with a better OS (30 months vs 20 months p=0.14) and SLP (30 months vs 20 months p=0.13) although this difference did not reach statistical significance.

## Conclusión

RVD regimen for ASCT-eligible patients with MM is associated with an acceptable toxicity profile, a higher response rate and a better OS and PFS when the response is consolidated with ASCT.

## Introducción

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad clonal que afecta a las células plasmáticas. Su incidencia estimada es de 86.000 casos nuevos por año en Estados Unidos y afecta principalmente a pacientes con edades superiores a 60 años<sup>(1,2)</sup>. El tratamiento de la enfermedad ha cambiado durante los últimos 20 años, existiendo una variedad de esquemas de quimio-inmunoterapia capaces de alcanzar tasas importantes de respuesta<sup>(1)</sup>. A pesar de ello, el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) sigue siendo una herramienta importante para mejorar la supervivencia de los pacientes con MM<sup>(2)</sup>.

Las nuevas drogas como los inhibidores de los proteasomas (bortezomib, carfilzomib) o medicamen-

tos inmunomoduladores como la talidomida o la lenalidomida han permitido alcanzar una mejor tasa de respuesta, prolongando el tiempo para progresión y mejorando la sobrevida de los paciente con MM<sup>(1)</sup>. Combinaciones de bortezomib o lenalidomida con drogas conocidas antimieloma (melfalán, dexametasona, doxorubicina, talidomida) han demostrado tasas más profundas de respuesta y calidad de la respuesta cuando son usadas como terapias de inducción en MM<sup>(1,2)</sup>. El objetivo del presente estudio es determinar si con el esquema RVD en pacientes elegibles para TAPH se obtiene una mejor tasa de respuestas y con ello una mejor supervivencia global, a la vez que exploramos el uso del esquema RVD en pacientes no elegibles para TPH<sup>(3-5)</sup>.

## Pacientes, materiales y métodos

Realizamos un estudio retrospectivo en nuestro centro con 14 pacientes diagnosticados de MM desde el 1 de enero del 2011 hasta el 31 de octubre del 2014, que recibieron tratamiento de inducción con esquema RVD (bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> SC días 1, 4, 8, 11; lenalidomida 25 mg VO días 1-21 y dexametasona 40 mg PO días 1-4 y 9-12) durante 4 a 6 ciclos. Los pacientes recibieron profilaxis contra reactivación herpética y tromboprofilaxis con enoxaparina o aspirina a criterio del investigador.

La elegibilidad para TAPH está vinculada al acceso al procedimiento por cobertura del procedimiento, la edad, compromiso cardíaco o pulmonar severos. En el grupo que no accedió a TAPH, 6 pacientes tenían entre 57 y 79 años, los otros 4 pacientes, menores a 70 años, no accedieron al procedimiento por inaccesibilidad del sistema de salud nacional.

Posteriormente los pacientes no elegibles para TAPH recibieron tratamiento de mantenimiento con lenalidomida 10 mg/día (día 1 al 21 de cada ciclo/mes) o talidomida 100 mg/día (21 días continuos de cada ciclo/mes) hasta progresión o toxicidad inaceptable. Los pacientes elegibles para TAPH también recibieron tratamiento de mantenimiento con lenalidomida o talidomida a iguales dosis que el grupo no elegible para TAPH, desde los +3 meses postrasplante hasta progresión o toxicidad inaceptable. El régimen de acondicionamiento utilizado fue el melfalán 100 mg/m<sup>2</sup> los días -2 y -1 (dosis total 200mg/m<sup>2</sup>), recibiendo progenitores hematopoyéticos obtenidos de sangre periférica.

Los pacientes fueron incluidos en una base de datos

y analizamos los resultados del tratamiento, supervivencia global y libre de progresión según su elegibilidad para TAPH en el programa *SPSS Statistics IBM* versión 20.0. Para los datos cuantitativos no paramétricos se expresaron como mediana (rango, rango intercuantil).

Los criterios de respuesta utilizados siguen los lineamientos del *European Group for Blood and Bone Marrow Transplant (EBMT)* y del *International Myeloma Working Group (IMWG)* <sup>(7,8)</sup>

## Resultados

### Características de los pacientes

La mediana de edad en nuestra serie fue de 69 años (52-79 años IQR 12 años), con una mediana de se-

guimiento de 24 meses (10-42 meses IQR 24 meses). En el grupo que recibió TPH la mediana de edad fue de 66 años (52-67 años IQR 10 años) mientras que en el grupo que no recibió TPH fue de 72 años (57-79 años IQR 9 años).

No existieron diferencias entre los grupos en cuanto a sexo, isotipo de inmunoglobulina afectada, creatinina sérica, hipercalcemia ni formas extramedulares al momento del diagnóstico. Sin embargo, existió un mayor número de estadios avanzados (ISS:3) en el grupo de pacientes no elegibles para TAPH aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0.26$ ).

La mediana de seguimiento para toda la serie fue de 24 meses (10-42 meses IQR 24 meses) (**Tabla 1**).

**Tabla 1** Características clínicas de los grupos elegible para TPH y no elegible para TPH.

	Grupo No TPH (n=10)	Grupo TPH (n=4)	Valor p
Edad en años (mediana)	72 (57 – 79)	66 (52-67)	0.37
Sexo			
Femenino	6 (60%)	0 (0%)	0.04
Masculino	4 (40%)	4 (100%)	
Estadio ISS			
I	0 (0%)	1 (25%)	0.26
II	3 (30%)	1 (25%)	
III	7 (70%)	2 (50%)	
Mediana de seguimiento	17 meses (10-42 IQR 24 meses)	27 meses (23-36 IQR 28 meses)	0.23
Isotipo Ig			
IgG kappa	7 (70%)	1 (25%)	0.92
IgG lambda	1 (10%)	2 (50%)	
IgA lambda	2 (20%)	0 (0%)	
Cadenas livianas kappa	0 (0%)	1 (25%)	
Creatinina			
Inferior a 2mg/dl	5 (50%)	2 (50%)	1
Superior a 2mg/dl	5 (50%)	2 (50%)	
Calcio iónico sérico			
Inferior a 1mg/dl	1 (10%)	0 (0%)	0.5
Superior a 2mg/dl	9 (90%)	4 (100%)	
Beta 2 microglobulina			
Inferior a 3.6 mg/dl	0 (0%)	0 (0%)	0.37
Superior a 3.6 mg/dl	10 (100%)	4 (100%)	
Hemoglobina			
Inferior a 11 g/dl	8 (80%)	2 (50%)	0.62
11 a 13 g/dl	2 (20%)	2 (50%)	
Superior a 13 g/dl	0 (0%)	0 (0%)	
Lesiones líticas			
Inferior a 2	3 (30%)	0 (0%)	0.22
Superior a 2	7 (70%)	4 (100%)	

**Perfil de toxicidad**

El perfil de toxicidad fue similar para ambos gru-

pos, sin diferencias significativas con respecto a toxicidad hematológica y no hematológica (**Tabla 2**)

**Tabla 2** Perfil de toxicidad del esquema RVD para los grupos elegible para TPH y no elegible para TPH.

	Grupo No TPH (n=10)	Grupo TPH (n=4)	Valor p
Neutropenia			
Grado 1-2	3 (30%)	1 (25%)	0.85
Grado 3-4	7 (70%)	3 (75%)	
Trombocitopenia			
Grado 1-2	7 (70%)	3 (75%)	0.85
Grado 3-4	0 (0%)	1 (25%)	
Anemia			
Grado 1-2	2 (29%)	1 (25%)	0.89
Grado 3-4	0 (0%)	0 (0%)	
Neuropatía			
Grado 1-2	8 (80%)	3 (75%)	0.84
Grado 3-4	2 (20%)	1 (25%)	
Eritema cutáneo	2 (20%)	1 (25%)	0.84
Trombosis venosa	1 (10%)	0 (0%)	0.51
Estreñimiento	6 (60%)	4 (100%)	0.13
Reducción de dosis	2 (20%)	1 (25%)	0.87

**Respuestas y datos de supervivencia**

La tasa de respuestas fue superior dentro del grupo de pacientes elegibles para TAPH (RC/RCs 75% vs 30% p=0.02) (**Tabla 3**).

**Tabla 3.** Respuesta al final del tratamiento de inducción con esquema RVD

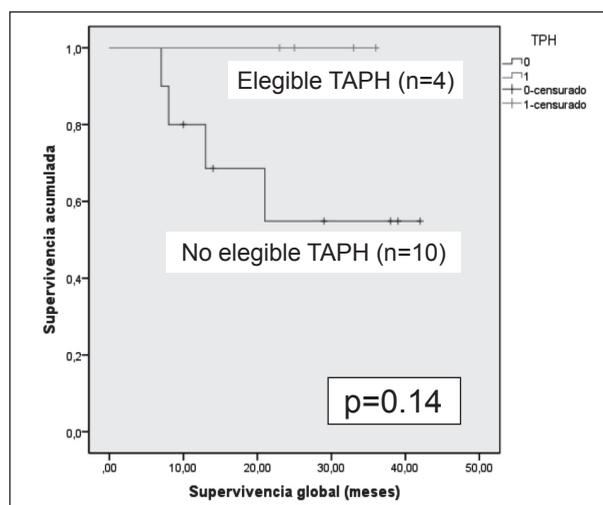
	Serie (n=14)	Grupo No TPH	Grupo TPH	Valor p
RC/RCs	6 (42%)	3 (30%)	3 (75%)	0.02
MBRP	4 (29%)	3 (30%)	1 (25%)	
RP	4 (29%)	4 (40%)	0 (0%)	
EE	-	-	-	
Progresión	-	-	-	
Total	14 (100%)	10 (60%)	4 (40%)	

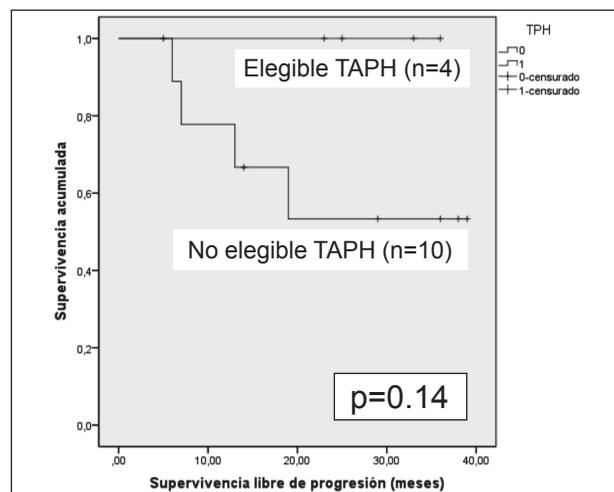
RC: respuesta completa; RCs: respuesta completa serológica; MBRP: muy buena respuesta parcial; RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable.

La supervivencia global (SG) de la serie fue de 33 meses con una supervivencia libre de progresión (SLP) de 32 meses. Los pacientes que recibieron

consolidación de la respuesta con TAPH mostraron una SG (30 meses vs 20 meses p=0.14) y SLP (30 meses vs 20 meses, p=0.13) aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (**Gráfico 1**)

**Gráfico 1.** Supervivencia global y libre de progresión de los pacientes tratados con esquema RVD según grupo elegible y no elegible para TPH.





Las causas de muerte en nuestra serie fueron variadas e incluyeron principalmente infecciones y progresión de la enfermedad (Tabla 4).

**Tabla 4.** Causas de muerte en los grupos elegible para TPH y no elegible para TPH

Causa de muerte	Grupo No TPH (n=10)	Grupo TPH (n=4)	Valor p
Sepsis	3 (30%)	0 (0%)	
No relacionada	1 (10%)	0 (0%)	

## Discusión

El presente estudio incluye pacientes con edad entre 52 y 79 años con mieloma múltiple tratados con esquema RVD (lenalidomida, bortezomib, dexametasona) en primera línea. El objetivo del estudio fue evaluar el esquema RVD como esquema de inducción en pacientes que reciben TAPH como tratamiento de consolidación y explorar su actividad en pacientes a los que no se los consolidará con TAPH. Nuestra serie presenta una tasa global elevada de respuestas al esquema RVD en primera línea de tratamiento (71% de muy buena respuesta parcial o mejor) con una tasa de respuestas completas de 42%, similar a lo reportado en otras series, a pesar del pequeño número de pacientes en nuestra serie<sup>(8,10-12)</sup>. Aunque no hubo diferencias significativas en la forma de presentación entre los grupos, existió una mayor tasa de respuestas completas en el grupo elegible para trasplante (75% vs 30% p=0.02). Dicho hallazgo podría estar en relación con una mayor proporción de pacientes con estadios avanzados de la enfermedad con ISS: 3 en el grupo no elegible para trasplante (70% vs 50% p=NS). Asimismo, de-

bido a que no se realizaron estudios de citogenética ni FISH para detectar pacientes de alto riesgo, no es posible determinar si existió una mayor proporción de ellos en el grupo con menor tasa de respuestas. Debido al mayor número de respuestas completas observadas en el grupo elegible para trasplante, es de esperarse que los pacientes de este grupo tengan una mejor supervivencia global y libre de progresión debido a los excelentes resultados de supervivencia en pacientes que reciben el TAPH en situación de remisión completa<sup>(13,14)</sup>. En nuestra serie se observa una mejor supervivencia global y libre de progresión en los pacientes que recibieron TAPH, siendo la SG de 30 meses para el grupo de pacientes trasplantados vs 20 meses para pacientes que no recibieron TAPH (p=0.14) y la SLP de 30 meses en el grupo que recibió TAPH vs 20 meses en el grupo que no lo recibió (p=0.13), aunque dicha diferencia no fue estadísticamente significativa, probablemente por el pequeño tamaño de la muestra. El TAPH aún tiene un importante papel en el tratamiento de primera línea en pacientes con MM de nuevo diagnóstico, tal como se concluye en otros estudios<sup>(15-20)</sup>. Es interesante anotar que los llamados “nuevos fármacos” para el tratamiento del mieloma múltiple han mejorado sustancialmente los resultados en supervivencia global de los pacientes elegibles y no elegibles para TAPH<sup>(8,15)</sup>. Debido a ello, actualmente se encuentra bajo estudio el papel del TAPH como tratamiento de primera línea frente a la posibilidad de reservar dicha modalidad de tratamiento únicamente para el momento de la recaída<sup>(16,21)</sup>. Nuestros datos podrían apoyar la tendencia actual de utilizar esquemas terapéuticos con “nuevos fármacos” aprovechando sus altas tasas de respuesta para posteriormente consolidar la respuesta con un TAPH en primera línea.

## Conclusión

El esquema RVD presenta una tolerabilidad y perfil de toxicidad aceptables. Debido a su elevada tasa de respuestas, es un tratamiento de primera línea eficaz a considerar en los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico, tanto para los pacientes elegibles como para los no elegibles para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. No obstante, los pacientes con MM que alcanzan mejores respuestas con RVD en inducción y reciben TAPH alcanzan una mejor supervivencia global y libre de progresión.

### Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés.

### Bibliografía

1. Moreau P, Attal M & Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood*. 2015;12.5,3076–3085.
2. Cavo M et al. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2011;117,6063–6074.
3. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H. The role of complete response in multiple myeloma. *Blood*. 2009;114(15):3139-3146.
4. Chanan-Khan Giralt S. Importance of achieving a complete response in multiple myeloma, and the impact of novel agents. *J Clin Oncol*. 2010;28(15):2612-2624.
5. Kyle RA, Leong T, Li S et al. Complete response in multiple myeloma: clinical trial E9486, an Eastern Cooperative Oncology Group study not involving stem cell transplantation. *Cancer*. 2006;106(9):1958-1966.
6. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20:1467-73.
7. Blade J, Samson D, Reece D et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *Br J Haematol*. 1998;102(5):1115-1123.
8. Richardson PG et al. Plenary paper Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2010;116,679–687.
9. Kumar S et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood*. 2015;119,4375-4383.
10. Wang M, Delasalle K, Giralt S, Alexanian R. Rapid control of previously untreated multiple myeloma with bortezomib-lenalidomide-dexamethasone (BLD). *Hematology*. 2010;15(2):70-73.
11. Richardson PG, Weller E, Lonial S et al. Lenalidomide, bortezomib and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2010;116(5):679-686.
12. Roussel M, Avet-Loiseau H, Moreau P et al. Frontline therapy with bortezomib, lenalidomide and dexamethasone (VRD) followed by autologous stem cell transplantation, VRD consolidation and lenalidomide maintenance in newly diagnosed multiple myeloma patients: primary results of the IFM 2008 phase II study [abstract]. *Blood*. 2010;116(21):Abstract 624.
13. Lahuerta JJ et al. Influence of pre- and post-transplantation responses on outcome of patients with multiple myeloma: sequential improvement of response and achievement of complete response are associated with longer survival. *J. Clin. Oncol*. 2008;26,5775-82.
14. Van de Velde HJK et al. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica*. 2007;92,1399–406.
15. Kumar SK et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 2008;111,2516-2521.
16. Femand BJ et al. High-Dose Therapy and Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma: Up-front or Rescue Treatment? Results of a Multicenter Sequential Randomized Clinical Trial. *Blood*. 1998;92,3131-3136.
17. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *N Engl J Med*. 1996;335:91-97.
18. Child JA, Morgan GJ, Davies FE et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003;348:1875-1883.

19. Fermand JP, Katsahian S, Divine M et al. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. *J Clin Oncol.* 2005;23:9227-9233.
20. Blade J, Rosinol L, Sureda A et al. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PET-HEMA. *Blood.* 2005;106:3755-3759.
21. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol.* 2006;24:929-936.