

Liečba novodiagnostikovaného mnohopočetného myelómu

Doc. MUDr. Ľubica Harvanová, PhD.^{1,2}, MUDr. Kristína Nemergutová¹, MUDr. Iveta Simančíková, PhD.¹, MUDr. Ladislav Sopko, PhD.¹, prof. MUDr. Angelika Bátorová, CSc.¹

¹Klinika hematológie a transfúziológie Lekárska fakulta Univerzity Komenského, SZU a UNB Bratislava

²Katedra hematológie a transfúziológie, Lekárska fakulta, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava

Liečebné možnosti pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom (NDMM) sa za posledných 20 rokov významne zlepšili, k čomu prispelo aj zavedenie nových liekov, akými sú imunomodulačné látky, proteázomové inhibítory a monoklonálne protilátky. Vďaka zavedeniu nových liečebných postupov – indukčnej a udržiavacej liečby, sa podarilo dosiahnuť hlbšie a dlhobojšie remisie ochorenia. Výber liečebného postupu u pacienta s NDMM je ovplyvnený viacerými faktormi, ako sú vek pacienta, jeho fragilita, komorbidity, vhodnosť na autológnu transplantáciu kmeňových krvotvorných buniek (TKB) a cytogenetické riziko. Vysokodávkovaný melfalan s následnou autológnu TKB predstavujú štandardnú liečbu NDMM už viac ako 25 rokov. Viacero klinických štúdií opätovne potvrdilo pozíciu transplantácie aj v ére nových liekov. V tomto prehľadovom článku rozoberáme možnosti liečby pacientov s MM, ktorí sú vhodní, aj tých, ktorí sú nevhodní na TKB.

Kľúčové slová: novodiagnostikovaný mnohopočetný myelóm, antimyelómová liečba, transplantácia

Treatment of newly diagnosed multiple myeloma

Treatment paradigms for management of newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) have been evolving over the past 20 years as a consequence of the development of immunomodulatory drugs, proteasome inhibitors, and monoclonal antibodies. Significant progress has been made with deeper and longer remissions seen with newer treatment approaches – both for induction as well as maintenance therapy. The treatment approach to MM is guided by several factors including patient age, frailty, comorbidities, eligibility for autologous stem cell transplantation (ASCT), and cytogenetic risk stratification. High-dose melphalan supported by ASCT has been the standard of care for eligible patients with NDMM for > 25 years. Several randomized clinical trials have recently reaffirmed the strong position of transplantation in the era of novel agents. In this review we discuss the different options available for the treatment of transplant-eligible and transplant-ineligible patients with MM in frontline setting.

Key words: newly diagnosed multiple myeloma, antimyeloma treatment, transplantation

Onkológia (Bratisl.), 2022;17(6):426-429

Úvod

Mnohopočetný myelóm (MM) je nádorové ochorenie vznikajúce klonálnou proliferáciou a akumuláciou plazmatických buniek. Predstavuje 1 – 1,8 % všetkých nádorových a 10 – 15 % všetkých hematologických malignít. Aj napriek tomu, že mnohopočetný myelóm ostáva u väčšiny pacientov nevyliciteľným ochorením, zavedením nových liekov, akými sú inhibítory proteazómu, imunomodulačné lieky a monoklonálne protilátky, sa v posledných rokoch významne zlepšilo celkové prežívanie týchto pacientov. Medián celkového prežívania pacientov s novodiagnostikovaným myelómom (NDMM) môže prekonať desať rokov a podľa nedávno publikovanej medzinárodnej analýzy miera vyliečenia u pacientov vhodných na transplantáciu dosahovala 14,3 % (1, 2).

Na diagnózu mnohopočetného myelómu je potrebná infiltrácia ≥ 10 % plazmatických buniek v kostnej dreni alebo plazmocytóm dokázaný biopsiou

tkaniva. V prípade symptomatického myelómu indikovaného na liečbu je potrebná prítomnosť jedného alebo viacerých biomarkerov (MDE, myeloma defining event): CRAB symptomatológia (hyperkalcémia, renálna insuficiencia, anémia a lytické ložiská skeletu), infiltrácia ≥ 60 % plazmatických buniek v kostnej dreni, pomer ľahkých reťazcov v sére ≥ 100 alebo viac ako 1 fokálna lézia s veľkosťou > 5 mm na vyšetrení magnetickou rezonanciou (3).

V tomto prehľadovom článku sumarizujeme aktuálne odporúčania Európskej hematologickej spoločnosti (EHA) a Európskej spoločnosti pre klinickú onkológiu (ESMO) publikované v roku 2021 na liečbu pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom.

Liečba pacientov s NDMM vhodných na transplantáciu

Autológna transplantácia kmeňových krvotvorných buniek (TKB) patrí medzi štandardnú liečbu u pacientov s MM aj

v roku 2022. Pre mnohých pacientov s MM sa liečba ochorenia odvíja od toho, či sú alebo nie sú vhodní na autológnu TKB. Za kandidáta vhodného na TKB sa považuje fit pacient s vekom < 70 rokov, bez prítomnosti významných komorbidít. Medzi štandardné kritériá vhodnosti pacienta na autológnu TKB patrí výkonnosť stav ECOG ≤ 2 alebo Karnofsky ≥ 60 %, ejekčná frakcia ľavej komory ≥ 40 %, neprítomnosť NYHA III a IV alebo absencia nekontrolovateľnej koronárnej artériovej choroby a arytmií, hodnota DLCO (difúznej kapacity pľúc pre CO) ≥ 50 %, absencia cirhózy pečene. Naproti tomu ťažká renálna insuficiencia ani dialýza u pacientov s MM nie je kontraindikáciou k TKB. Malá časť pacientov, ktorí by mohli byť vhodnými kandidátmi na TKB, nie sú však odoslaní do transplantačného centra na posúdenie (4).

Indukčná liečba

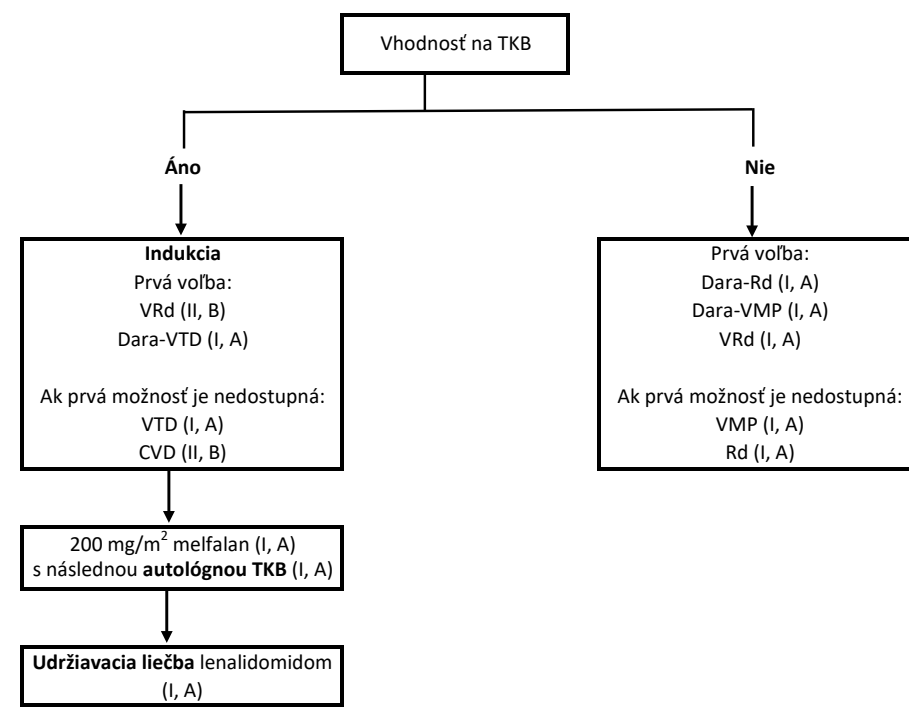
Štandardom indukčnej liečby sú tripletové režimy pozostávajúce minimálne

z bortezomibu a dexametazónu, s ktorými je možné kombinovať synergicky účinkujúce imunomodulačné lieky. Bortezomib v kombinácii s dexametazónom alebo s doxorubicínom a dexametazónom (BDD) preukázal lepšiu účinnosť oproti historickej kombinácii vinkristínu, doxorubicínu a dexametazónu (VAD) (5). Tripletová kombinácia bortezomibu, talidomidu a dexametazónu (VTD) dokázala superioritu oproti dupletom bortezomib plus dexametazón a talidomid plus dexametazón (6). Synergický efekt inhibítorov proteazómu s imunomodulačnými liekmi bol dokázaný pri bortezomibe a neskôr aj karfilzomibe, VTD indukcia vyústila do lepších liečebných odpovedí v porovnaní s kombináciou CVD (bortezomib, cyklofosfamid a dexametazón) (7). Podobne režim karfilzomib, lenalidomid a dexametazón (KRD) preukázal vyšší počet dosiahnutých veľmi dobrých parciálnych remisií (VGPR) a lepších odpovedí v porovnaní s karfilzomibom, cyklofosfamidom a dexametazónom (KCD) v rámci štúdie FORTE (8). V jednoramenej štúdii režim bortezomib, lenalidomid, dexametazón (VRD) dosiahol vysokú mieru VGPR a lepších odpovedí (70,4 %) s dosiahnutím MRD negativity u 58 % pacientov (9). Aktuálne neexistuje priame porovnanie VRD a VTD pred TKB. Existuje iba integrovaná analýza troch štúdií prezentovaná vo forme abstraktu, ktorá poukazuje na vyššiu mieru VGPR a MRD negativity u pacientov liečených VRD oproti VTD (10). Režim VRD sa teda stal štandardným režimom používaným v indukcii.

Zavedenie monoklonálnych protilátok do liečby MM zmenilo koncept liečby myelómu z tripletových na kvadrupletové režimy. V klinickej štúdii CASSIOPEIA pridanie daratumumabu k VTD režimu v indukcii viedlo k signifikantne vyšším VGPR a kompletným remisiám (KR), ako aj vyššej miere MRD negativity (34,6 % vs. 23,1 %). Lepšie liečebné odpovede sa premietli aj do dlhšieho prežívania bez progresie (PFS) v ramene s daratumumabom, medián PFS zatiaľ nebol dosiahnutý v ramene D-VTD (HR 0,47, 95 % CI: 0,33 – 0,67). MRD negativita po TKB sa prehĺbila v oboch ramenách (64 % vs. 44 %) (11).

Lenalidomid je perorálny liek s manažovateľným spektrom nežiaducich účinkov. V súčasnosti sa hlavne pre

Obrázok 1. Aktuálne EHA-ESMO odporúčania na liečbu novodiagnostikovaného mnohopočetného myelómu



VTD – bortezomib, talidomid, dexametazón, VRd – bortezomib, lenalidomid, dexametazón, D-VTD – daratumumab + VTD, CVD – bortezomib, cyklofosfamid, dexametazón, TKB – transplantácia krvotvorných buniek, VMP – bortezomib, melfalan, prednizón, D-VMP – daratumumab + VMP, Rd – lenalidomid, dexametazón, D-Rd – daratumumab + Rd

vysoký výskyt polyneuropatie ustupuje od používania talidomidu. Kým režim VRD sa spája s 38 % výskytom polyneuropatie akéhokoľvek stupňa (3,9 % má stupeň polyneuropatie 3 alebo 4), kombinácia D-VTD viedla k 59 % výskytu polyneuropatie s 9 % incidenciou 3. a 4. stupňa. Navyše daratumumab ovplyvňuje mobilizáciu periférnych kmeňových krvotvorných buniek. U pacientov liečených D-VTD sa vyseparovalo menej CD34+ buniek v porovnaní s VTD (6,7 vs. 10 x 10⁶/kg, P < 0,0001). Pacienti liečení D-VTD vyžadovali častejšie podanie plerixaforu (21,7 vs. 7,9 %, P < 0,0001), ako aj väčšina pacientov vyžadovala viacdennú separáciu buniek (63,5 vs. 33,3 %, P < 0,0001) (12). V neposlednom rade stojí oproti generickému režimu VRD aj vyššia finančná toxicita režimu D-VTD. Porovnanie efektivity jednotlivých liečebných režimov v indukcii pred TKB zobrazuje tabuľka 1.

Podľa posledných EHA-ESMO odporúčaní sa v indukcii pred TKB podáva 4 – 6 cyklov liečby. Režim VRD predstavuje najlepšiu risk-benefit kombináciu spomedzi tripletových režimov. Novým štandardom v liečbe z kvadrupletových režimov je D-VTD. Ak tieto dva režimy

nie sú dostupné, je možné použiť VTD alebo CVD (obrázok 1) (13). V budúcnosti na základe výsledkov klinických štúdií môžu byť tieto režimy nahradené kvadrupletom daratumumab, bortezomib, lenalidomid, dexametazón (D-VRD).

Autológna transplantácia kmeňových krvotvorných buniek

Štandardným prípravným režimom pred autológou TKB je vysokodávkovaný melfalan 200 mg/m². U pacientov s renálnou insuficienciou alebo vyšším vekom je potrebná jeho redukcia na 100 – 140 mg/m². Nedávno prezentovaná 3. fáza klinickej štúdie DETERMINATION s použitím indukcie VRD jednoznačne preukázala benefit autológnej TKB. Medián PFS u pacientov s TKB bol signifikantne dlhší – 67,5 mesiaca oproti 46,2 mesiacu u pacientov liečených tým istým indukčným režimom VRD, ale bez absolvovania TKB. Benefit na celkovom prežívaní nebol potvrdený, 5-ročné prežívanie bolo 79,2 vs. 80,7 % (14).

Konsolidačná liečba

Benefit konsolidačnej liečby po autológnej TKB nebol jednoznačne potvrde-

Tabuľka 1. Efektivita liečebných režimov u pacientov vhodných na transplantáciu krvotvorných buniek

Režim	VD vs VAD (5)	VTD vs TD (6)	VTD vs CVD (7)	KRd vs KCd (8)	VRd (9)	D-VTD vs VTD (11)
≥ VGPR	37,7 % vs. 15,1 %	62,5 % vs. 31,1 %	66,3 % vs. 56,2 %	74 % vs. 61 %	70,40%	64,9 % vs. 56,1 %

VD – bortezomib, dexametazón, VAD – vinkristín, doxorubicín, dexametazón, VTD – bortezomib, talidomid, dexametazón, TD – talidomid, dexametazón, CVD – bortezomib, cyklofosfamid, dexametazón, KRd – karfilzomib, lenalidomid, dexametazón, KCd – karfilzomib, cyklofosfamid, dexametazón, VRd – bortezomib, lenalidomid, dexametazón, D-VTD – daratumumab + VTD

ný a nie je štandardnou súčasťou liečby. Podanie dvoch cyklov VRd sa odporúča zväžiť u pacientov, ktorí mali v indukčii CVD režim. Na druhej strane tandemová autológna TKB v rámci konsolidácie sa odporúča u pacientov s vysokorizikovou cytogenetikou (definovanou prítomnosťou jednej z abnormalít: t(4,14), t(14,16) alebo del(17p)) alebo u pacientov, ktorí dostali CVD režim v rámci indukcie (13). Tandemová autológna TKB, ktorá sa realizuje 3 – 6 mesiacov po 1. transplantácii, viedla k signifikantne lepšiemu PFS (mPFS: 46 vs. 26,7 mesiaca), ako aj k dlhšiemu celkovému preživaníu (OS) od 1. transplantácie (3-ročné OS: 89 vs. 82 %) (15).

Udržiavacia liečba

Lenalidomid v udržiavacej liečbe u pacientov po autológnej TKB bol intenzívne sledovaný vo viacerých klinických štúdiách. Metaanalýza troch randomizovaných klinických štúdií fázy 3 zahŕňajúca 1 208 pacientov s udržiavacou liečbou alebo observáciou po TKB preukázala 25 % redukciu rizika smrti u pacientov s udržiavacou liečbou. Na základe 2-ročného benefitu v PFS (52,8 vs. 23,5 mesiaca) a 2,5-ročného benefitu na OS sa udržiavacia liečba lenalidomidom po TKB stala štandardnou súčasťou prvolíniovej liečby (13, 16). Podobný benefit udržiavacej liečby lenalidomidom bol potvrdený aj v ďalšej klinickej štúdií MRC Myeloma-XI (17). Bortezomib v rámci udržiavacej liečby môže byť vyčlenený pre pacientov s vysokorizikovou cytogenetikou, i keď nemá EMA registráciu (13).

Trvanie udržiavacej liečby ostáva naďalej nevyriešenou otázkou. V rámci doteraz prebiehajúcich klinických štúdií bola podávaná do progresie alebo neakceptovateľnej toxicity. Rizikom liečby do progresie ostáva vznik sekundárnych primárnych malignít a vytvorenie lenalidomid-refraktérneho relapsu. V súčasnosti prebiehajú viaceré klinické štúdie snažiace sa odpovedať na túto otázku. Základným princípom je nájsť zlatú

strednú cestu medzi rizikom relapsu a dlhodobou kvalitou života.

Liečba pacientov s NDMM nevhodných na transplantáciu

Pacienti s mnohopočetným myelómom nevhodní na TKB predstavujú heterogénnu populáciu pacientov. Asi tretina pacientov má viac ako 75 rokov a 30 % pacientov je fragilných. V súčasnosti existujú viaceré dotazníky vyhodnocovania geriatrického pacienta zahŕňajúce hodnotenie veku, výkonnostného stavu, komorbidít, cytogenetiky, ale aj aktivít bežného života. Fragilita geriatrického pacienta je významným prediktorom mortality u pacientov s MM (18).

Pred rokom 2019 boli štandardnými režimami používanými v tejto skupine pacientov kombinácia bortezomibu, melfalanu, prednizónu (VMP) alebo kombinácia lenalidomidu s dexametazónom (Rd). Klinická štúdia SWOG S0777 preukázala superioritu tripletového režimu VRd oproti dupletu Rd v rámci výsledkov PFS aj OS (mPFS: 41 vs. 29 mes., $P = 0,003$; mOS: nedosiahnutý vs. 69 mesiacov, $P = 0,0114$). Keďže časť pacientov neskôr absolvovala TKB, v skupine pacientov bez TKB bol naďalej dosiahnutý signifikantne lepší mPFS (VRd 34 vs. Rd 24 mesiacov) (19). Dáta z bežnej klinickej praxe ukázali problémy s podávaním plnej dávky lenalidomidu s aplikáciou bortezomibu 2-krát týždenne a prolongovaným používaním dexametazónu, preto sa uskutočnila 2. fáza klinickej štúdie s použitím redukovaného režimu „VRd lite“. Medián veku pacientov bol 73 rokov (rozah 65 – 91) s mediánom PFS 35,1 mesiaca (20).

Nahradenie bortezomibu iným inhibítorom proteazómu – karfilzomibom v kombinácii s melfalanom a prednizónom (KMP) nevedlo k zlepšeniu PFS v klinickej štúdií CLARION. Neboli zaznamenané ani štatisticky významné zmeny v OS, liečebnej odpovedi, ani v MRD negatívnych remisiách. V ramene VMP sa častejšie vyskytovala periférna polyneuropatia,

kým liečba KMP bola spojená s vyšším výskytom akútneho renálneho a kardiálneho zlyhania (21). Podobne ani pridanie ďalšieho inhibítora proteazómu – ixazomibu k základu Rd nevedlo k štatisticky významnejšiemu zlepšeniu PFS, hoci numericky skupina pacientov liečená IRd zlepšila prežívanie bez progresie oproti Rd (35,3 vs. 21,8 mesiaca, $P = 0,073$) (22).

Na druhej strane, pridanie daratumumabu k režimu VMP alebo režimu Rd viedlo k vzniku nových štandardov v liečbe MM. V klinickej štúdií ALCYONE kombinácia daratumumabu s režimom VMP (D-VMP) viedla k signifikantne lepšiemu PFS (mPFS: 36,4 vs. 19,3 mesiaca, $P < 0,0001$) (23). V rámci registračnej štúdie MAIA podobne pridanie daratumumabu k režimu Rd (D-Rd) signifikantne zlepšilo PFS (mPFS: nedosiahnutý vs. 34,4 mesiaca, $P < 0,0001$). Súčasne bol pozorovaný aj benefit v OS (HR 0,68; 95 % CI: 0,53 – 0,86, $P = 0,0013$) (24).

Pri porovnávaní dvoch bortezomibových režimov VRd a D-VMP sú dosiahnuté veľmi podobné mediány PFS (34 vs. 36,3 mesiaca) (19, 23). Signifikantne od nich sa odlišuje režim D-Rd, kde pri mediáne sledovania 56,2 mesiaca nebol zatiaľ medián PFS dosiahnutý (odhaduje sa na 62+ mesiacov) (24). Aj pri vysokej účinnosti režimov s daratumumabom je ich nevýhodou vysoká finančná nákladovosť. V nedávno publikovanej analýze nebolo použitie daratumumabu v prvej línii nákladovo efektívne, jeho cena by sa musela znížiť o 67 %. Na druhej strane sa zistilo, že oddialenie daratumumabu do nasledujúcich línii môže byť vhodnou stratégiou na zníženie nákladov liečby bez signifikantného ovplyvnenia liečebných výsledkov (25). Podobne aj Rajkumar et al. (26) v posledných odporúčaníach z roku 2022 preferujú u pacientov režim VRd, či už ide o pacienta so štandardným alebo s vysokým cytogenetickým rizikom. Prehľad účinnosti jednotlivých liečebných režimov u pacientov nevhodných na TKB zobrazuje tabuľka 2.

Tabuľka 2. Efektivita liečebných režimov u pacientov nevhodných na transplantáciu krvotvorných buniek

Štúdia	VISTA (26)	FIRST (27)	SWOG (19)	TOURMALINE (22)	ENDURANCE (28)	ALCYONE (23)	MAIA (24)
Režim	VMP vs. MP	Rd vs. MPT	VRd vs. Rd	IRd vs. Rd	KRd vs. VRd	D-VMP vs. VMP	D-Rd vs. Rd
PFS (mes.)	24 vs. 16	26 vs. 21	34 vs. 24	35 vs. 22	34 vs. 34	36 vs. 19	62 vs. 34
Zlepšenie PFS	8 mes.	5 mes.	10 mes.	13,5 mes.	0	17 mes.	26+
OS (mes.)	56 vs. 43	59 vs. 49	NR vs. 69	NA	84 % 3 roky	78 % vs. 68 % 3 roky	66 % vs. 53 % 5 rokov

VMP – bortezomib, melfalan, prednizón, MP – melfalan, prednizón, Rd – lenalidomid, dexametazón, MPT – melfalan, prednizón, talidomid, VRd – bortezomib, lenalidomid, dexametazón, IRd – ixazomib, lenalidomid, dexametazón, KRd – karfilzomib, lenalidomid, dexametazón, D-VMP – daratumumab + VMP, D-Rd – daratumumab + Rd, NR – nedosiahnutý, NA – neanalyzovaný

Aktuálne EHA-ESMO odporúčania pre pacientov nevhodných na TKB uvádzajú tri štandardné režimy: VRd, D-VMP a D-Rd. Ak tieto režimy nie sú dostupné, je možné použiť ako alternatívu VMP a Rd režim (13).

Záver

V posledných rokoch bol dosiahnutý významný pokrok v liečbe novo-diagnostikovaného MM hlavne vďaka používaniu liekov s novým mechanizmom účinku, ako sú inhibitory proteazómu, imunomodulačné lieky a monoklonálne protilátky. V najbližších 15 rokoch sa očakáva ešte významnejší posun v liečbe NDMM, a to zavedením CAR-T buniek a bišpecifických protilátok do prvej liečebnej línie. Tieto imunoterapeutické postupy významne zmenia pohľad na otázku liečiteľnosti myelómu.

Autorka vyhlasuje, že nemá žiadny potenciálny konflikt záujmov.

Literatúra

- Cliff ERS, Rehman Mohyuddin G. Overall survival as a primary end point in multiple myeloma trials. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19(9):565-566.
- Usmani SZ, Hoering A, Cavo M, et al. Clinical predictors of long-term survival in newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma - an IMWG research project. *Blood Cancer J.* 2018;8(12):123.
- Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2022;97(8):1086-1107.
- Sorror ML, Logan BR, Zhu X, et al. Prospective Validation of the Predictive Power of the Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(8):1479-1487.
- Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(30):4621-9.

- Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2012;120(1):9-19.
- Moreau P, Hulin C, Macro M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2016;127(21):2569-74.
- Gay FM, Rota Scalabrini D, Belotti A, et al. Carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone (KRd) vs carfilzomib-cyclophosphamide-dexamethasone (KcD) induction: Planned interim analysis of the randomized FORTE trial in newly diagnosed multiple myeloma (NDMM). *EHA Library.* 2017;181697;S410.
- Rosiñol L, Oriol A, Rios R, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma. *Blood.* 2019;134(16):1337-45.
- Dachs LR, Hebraud B, Oriol A, et al. Integrated analysis of randomized controlled trials evaluating bortezomib+ lenalidomide+ dexamethasone or bortezomib+ thalidomide+ dexamethasone induction in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2018;132:3245.
- Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet.* 2019;394(10192):29-38.
- Hulin C, Offner F, Moreau P, et al. Stem cell yield and transplantation in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma patients receiving daratumumab plus bortezomib/thalidomide/dexamethasone in the phase III CASSIOPEIA study. *Haematologica.* 2021;106(8):2257.
- Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Hemasphere.* 2021;5(2):e528.
- Richardson PG, Jacobus SJ, Weller EA, et al. Triplet Therapy, Transplantation, and Maintenance until Progression in Myeloma. *N Engl J Med.* 2022;387(2):132-147.
- Cavo M, Gay F, Patriarca F, et al. Double autologous stem cell transplantation significantly prolongs progression-free survival and overall survival in comparison with single auto transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: analysis of phase 3 EMN02/HO95 study. *Blood.* 2017;130(suppl 1):401.
- McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2017;35(29):3279.
- Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, et al. Lenalidomide before and after autologous stem cell transplantation for transplant-eligible patients of all ages in the randomized, phase III, Myeloma XI trial. *Haematologica.* 2021;106(7):1957.
- Wildes TM, Tuchman SA, Klepin HD, et al. Geriatric assessment in older adults with multiple myeloma. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(5):987-991.

- Durie BGM, Hoering A, Sexton R, et al. Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). *Blood Cancer J.* 2020;10(5):53.
- O'Donnell EK, Laubach JP, Yee AJ, et al. A phase 2 study of modified lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in transplant-eligible multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2018;182(2):222-230.
- Facon T, Lee JH, Moreau P, et al. Carfilzomib or bortezomib with melphalan-prednisone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2019;133(18):1953-1963.
- Facon T, Venner CP, Bahlis NJ, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2021;137(26):3616-3628.
- Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al; ALCYONE Trial Investigators. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med.* 2018;378(6):518-528.
- Facon T, Kumar SK, Plesner T, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(11):1582-1596.
- Patel KK, Giri S, Parker TL, et al. Cost-Effectiveness of First-Line Versus Second-Line Use of Daratumumab in Older, Transplant-Ineligible Patients With Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2021;39(10):1119-1128.
- Spicka I, Mateos MV, Redman K, et al. An overview of the VISTA trial: newly diagnosed, untreated patients with multiple myeloma ineligible for stem cell transplantation. *Immunotherapy.* 2011;3(9):1033-40.
- Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood.* 2018;131(3):301-310.
- Kumar SK, Jacobus SJ, Cohen AD, et al. Carfilzomib or bortezomib in combination with lenalidomide and dexamethasone for patients with newly diagnosed multiple myeloma without intention for immediate autologous stem-cell transplantation (ENDURANCE): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(10):1317-1330.

Doc. MUDr. Ľubica Harvanová, PhD.
Klinika hematológie a transfúziológie
LF UK, SZU a UNB
Antolská 11, 851 07 Bratislava
lubica.roziakova@gmail.com