

CONSENSO BRASILEIRO DE TRANSPLANTE DE
CELULA TRONCO HEMATOPOIETICA (TCTH)

**TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO
HEMATOPOIÉTICAS EM GAMOPATIAS
MONOCLONAIS**

Autores: Angelo Maiolino, Abrahão E Hallack Neto, Edvan Crusoé, Roberto Magalhães, Breno Moreno de Gusmão, José Mauro Kutner, Renata Ferreira Marques Nunes, Milton Alexandre Ferreira Aranha, Erika Oliveira de Miranda, Vânia T.M. Hungria

Transplante de células-tronco hematopoiéticas em gamopatias monoclonais (mieloma múltiplo e amiloidose sistêmica primária)

Mieloma múltiplo

Introdução

O mieloma múltiplo (MM) é parte de um espectro de condições patológicas conhecidas como gamopatias monoclonais. Estas se caracterizam pela proliferação clonal maligna de plasmócitos, que produzem uma imunoglobulina patológica monoclonal (proteína M). MM corresponde a cerca de 1% de todas as neoplasias e a 10% de todos os casos de neoplasias hematológicas, que representa a segunda neoplasia hematológica mais comum. É uma doença de pacientes mais idosos, cuja mediana de idade ao diagnóstico situa-se entre 60 e 65 anos. A incidência é maior em negros do que em brancos (2:1), mas parece ser igual em homens e mulheres. Nos Estados Unidos, são diagnosticados cerca de 21.000 novos casos /ano. As principais características da doença são a proliferação clonal de plasmócitos malignos e a produção, na maioria dos casos (excetuando-se os MM não secretores), de uma imunoglobulina monoclonal (proteína M). O quadro clínico e laboratorial resulta basicamente de proliferação celular tumoral (lesões osteolíticas, anemia, infiltração tecidual extraóssea), produção de proteína M (insuficiência renal, predisposição a infecções, síndrome de hiperviscosidade) e produção de citocinas pelas células do próprio tumor ou do estroma medular (lesões ósseas, hipercalemia). O diagnóstico do MM baseia-se na presença da proteína M sérica e/ou urinária e na infiltração medular por plasmócitos e/ou pelo aparecimento de plasmocitomas. O diagnóstico diferencial pode ser necessário com a gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS, abreviatura do inglês), as metástases ósseas de algumas neoplasias sólidas ou a amiloidose sistêmica primária. Os critérios diagnósticos de MGUS, MM indolente, mieloma múltiplo, plasmocitoma ósseo solitário e plasmocitoma extramedular foram revistos pelo International Myeloma Working Group e estão descritos nas **Tabelas 1 a 4** (1).

No Brasil e outros 3 países da América Latina a média de idade para os pacientes elegíveis para TCTH foi de 54,7 anos, sendo realizado em 58,6% dos pacientes para os quais foram planejados ao início do tratamento (2).

Transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas (TACTH) no mieloma múltiplo

O grupo da Universidade de Arkansas (EUA) explorou o protocolo Total Therapy I incluiu uma fase de indução inicial com QT (VAD, 3 ou 4 ciclos), seguida de coleta de medula óssea ou células tronco de sangue periférico. Ciclofosfamida (4 g/m²) e GM-CSF foram usados para a mobilização das CTH. Após a coleta, um regime sem resistência cruzada (EDAP: etoposide, dexametasona, doxorrubicina e cisplatina) foi utilizado para aumentar a citorredução antes do auto TMO. Um primeiro transplante foi realizado após condicionamento com melfalano 200 mg/m² (MEL200), seguido de um segundo, semelhante, três a seis meses depois. Como manutenção pós-transplante os pacientes receberam IFN-2 α até que ocorresse a recidiva ou progressão da doença. Foram avaliados 231 pacientes com idade mediana de 51 anos (50 pacientes com idade \geq 60 anos), dos quais 9% tinham creatinina acima de 2,0 mg/dl. Noventa por cento dos pacientes completaram a fase de indução, 84% receberam um tratamento com altas doses e 71% receberam dois auto-TMO. O aumento progressivo das taxas de resposta após cada fase do protocolo foi evidente. A taxa de RC foi de 5% após o VAD, 30% após o primeiro transplante e 41 % após o segundo transplante. Uma análise por intenção de tratamento de todos os 231 pacientes revelou uma SLE mediana em cinco anos de 42 por cento, e SG de 58 por cento. A MRT foi de 1% após o primeiro e 4% após o segundo transplante. Os resultados do protocolo foram comparados em um estudo caso-controle com os de pacientes tratados com QT convencional, pelo Southwest Oncology Group (SWOG). Os pacientes foram pareados por idade, nível de β_2 -microglobulina e creatinina. O Total Therapy I foi superior em termos de resposta parcial (85 contra 52%, p = 0,0001), SLE (49 contra 20 meses, p = 0,0001) e SG (62 contra 46 meses, p = 0,003) (3).

O Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) conduziu um estudo randomizado comparando QT e quimioterapia em altas doses seguida de TACTH para pacientes recém-diagnosticados com MM. Os pacientes foram randomizados no momento do diagnóstico. O regime de QT foi o VMCP (vincristina, melfalano, ciclofosfamida e prednisona)/VBAP (vincristina, carmustina, doxorrubicina e prednisona). Os pacientes no braço de QT

receberam um total de 12 ciclos e o grupo de TACTH recebeu de quatro a seis ciclos do mesmo tratamento como indução, seguido de coleta de medula óssea autóloga. Os pacientes receberam melfalano 140 mg/m² (MEL140) e ICT com 8 Gy seguindo de reinfusão da CTH. Ambos os grupos receberam interferon- α (IFN- α) como manutenção até a recidiva ou progressão da doença. No total, 200 pacientes foram avaliáveis. O TACTH melhorou significativamente as taxas de resposta em comparação com a QT: 38 % dos pacientes no braço TACTH alcançaram RC ou RPMB, contra 14 % dos pacientes no grupo de QT ($p < 0,001$). As SLE e a SG também melhoraram com o TACTH, chegando as medianas de 28 e 57 meses, contra 18 e 44 meses no grupo da QT. A SLE e a SG em sete anos foram 8% e 25% no braço de QT, contra 16% e 43% no braço de auto TMO ($p = 0,01$ e $p = 0,03$, respectivamente). Apesar do estudo IFM 90 ter mostrado melhora significativa em termos de taxa de resposta, SLE e SG para os pacientes tratados com TACTH, a SLE em sete anos foi de apenas 16%, sem que se observasse um platô da curva, sugerindo que novas estratégias terapêuticas deveriam ser introduzidas. (4)

Pelo menos mais cinco estudos randomizados foram publicados na sequência ao IFM 90, a maioria deles mostrando vantagem para o TACTH quando comparados a QT convencional (**Tabela 5**).

Transplante único ou transplante duplo?

A chave para a obtenção de respostas mais duradouras no MM pode estar na máxima intensificação possível do tratamento para a obtenção de uma remissão completa (RC). A RC afeta de forma positiva as taxas de SLE e SG. O grupo francês (IFM) explorou esta estratégia em outro estudo randomizado. No estudo IFM 94, 399 pacientes com MM recém-diagnosticado e idade inferior a 60 anos foram randomizados para receber um TACTH único, após MEL140 e ICT (8 Gy), ou um TACTH duplo, utilizando MEL140 no primeiro e MEL140 com ICT (8 Gy) no segundo transplante. As taxas de resposta (RC + RPMB) não foram significativamente diferentes entre os dois grupos (42% no transplante único e 50% no duplo). No entanto, os pacientes submetidos ao duplo transplante apresentaram maior SLE em 7 anos (20 contra 10%; $p < 0,03$) e SG em 7 anos (42 contra 21%; $p < 0,01$). Este benefício, no entanto, ficou mais

evidente apenas para os subgrupos de pacientes que foram maus respondedores ao tratamento inicial (> 50% de redução da proteína M) ou ao primeiro transplante (> 90% de redução da proteína M). (10)

Uma meta-análise comparou os seis estudos randomizados publicados e demonstrou não existir vantagem em termos de sobrevida livre de eventos e sobrevida global para os pacientes submetidos ao duplo transplante quando comparados aos que receberam transplante único. A taxa de resposta foi superior para o grupo do duplo transplante, porém também foi observada uma maior mortalidade relacionada ao procedimento neste grupo de pacientes (11).

Mais três grupos compararam a estratégia do único versus duplo transplante. Em nenhum deles ficou demonstrada uma vantagem em termos de sobrevida global para pacientes submetidos ao duplo transplante e apenas no estudo do grupo italiano ficou demonstrada vantagem em termos de SLE (13) (**Tabela 6**).

Tratamento inicial dos pacientes elegíveis ao TACTH

O esquema de indução pré-TACTH deve ser realizado por um curto período de tempo, geralmente de 4 a 6 ciclos. O primeiro novo fármaco utilizado na indução foi a talidomida. Inicialmente associado a dexametasona foi avaliado em um estudo retrospectivo e em dois estudos randomizados; um comparado ao VAD e outro comparado a dexametasona em altas doses (15-17). Devido a superioridade em todos os estudos, o esquema TD foi incorporado por vários grupos e rapidamente aprovado pelas agências reguladoras (FDA e EMA) como indução para pacientes elegíveis ao TACTH. Na busca de melhorar ainda mais as respostas na indução, surgiram outros estudos com a combinação do esquema TD com uma terceira droga. Inicialmente com agentes citotóxicos (TD + doxorubicina lipossomal, TD + ciclofosfamida). Estudos de fase 3 evidenciaram clara vantagem para a tripla combinação, não só em taxa de resposta, mas também em SLE para TAD quando comparado ao esquema clássico VAD, e melhor SLP para melhores respostas (RC) no CTD quando comparado ao esquema CVAD (18,19). O segundo novo fármaco a se tornar disponível, bortezomibe, foi investigado em combinação com dexametasona (VD) em um grande estudo randomizado conduzido pelo Grupo Francês (IFM),

que o comparou com VAD, VAD + consolidação com DCEP, (VD) + DCEP, todos seguidos de TACTH. Houve superioridade da taxa de resposta para VD na indução, e essa resposta prevaleceu também após o TMO. Entretanto, tais resultados não se converteram em melhora na SLP que foi de 36 meses para VD contra 30 meses para VAD (20). Com o intuito de melhorar a resposta foi acrescentada mais uma droga ao esquema VD. Em um estudo fase 3, o regime PAD (bortezomibe + doxorubicina + dexametasona) foi comparado ao VAD como indução antes de um ou dois TACTH. As respostas foram superiores para o esquema PAD, além de melhores SLP e SG no braço que realizou manutenção com bortezomibe em comparação ao grupo talidomida (21). Existem ainda dois estudos fase 2 com a combinação de VD + ciclofosfamida em preparação para o TMO. As taxas de melhores respostas \geq do que RPMB foram de 37% e 61% respectivamente. Esta variação reflete heterogeneidade entre os estudos, principalmente com respeito ao número de ciclos de tratamento planejado e as doses de ciclofosfamida oferecidas (22,23). Resultados de estudos pré-clínicos evidenciaram que a combinação de VD + imunomodulador (talidomida) aumentou intensamente a atividade do bortezomibe. Inicialmente foi realizado um estudo fase 3 que comparou VTD com TD na indução e consolidação após duplo TMO. As respostas foram superiores para o grupo VTD em todos os momentos do tratamento. Em outros dois estudos fase 3 que compararam VTD com VD, e VTD com TD e bortezomibe com outra QT em preparação para auto TMO, as respostas foram superiores para o braço VTD, tanto antes como após TMO e gerou impacto significativo na SLP para o esquema VTD em dois dos estudos (24-26). O terceiro fármaco introduzido para indução de pacientes com MM elegíveis ao TACTH foi a lenalidomida, imunodulador de segunda geração. A comparação entre a combinação lenalidomida + dexametasona em altas doses (RD) e lenalidomida + dexametasona em baixas doses (Rd) demonstrou melhor resposta para RD. Entretanto, foram evidenciadas maiores toxicidade e mortalidade para o braço RD, particularmente nos pacientes maiores de 65 anos, além de melhor SG para Rd (27). Outros estudos estão demonstrando respostas interessantes quando da associação de lenalidomida em triplas e até quádruplas combinações.

Estudo de não inferioridade entre VCD em comparação PAD em relação as taxas de resposta parcial muito boas ou melhor (\geq VGPR) em 504 pacientes

com diagnóstico recente de mieloma múltiplo (MM) elegíveis para transplante. O VCD foi não inferior ao PAD em relação a \geq VGPRs (37,0 contra 34,3%, $P = 0,001$). As taxas de doença progressiva (DP) foram 0,4% (VCD) versus 4,8%, VCD versus PAD respectivamente ($P = 0,003$). Leucocitopenia/neutropenia ($\geq 3^\circ$) ocorreu mais frequentemente no braço VCD (35,2% contra 11,3%, $P=0,001$). As taxas de neuropatia ($\geq 2^\circ$) foram maiores no grupo PAD (14,9 contra 8,4%, $P = 0,03$). Eventos adversos graves foram mais frequentes no grupo PAD (32,7 contra 24,0%, $P = 0,04$), assim como os eventos tromboembólicos (2,8 contra 0,4%, $P = 0,04$). A coleta de células tronco foi possível em 88,4% VCD versus 86,9% no grupo PAD. O VCD foi tão eficaz quanto o PAD em alcançar taxas \geq VGPR com menos PD e com um perfil de toxicidade favorável. Esses resultados deixam o VCD como um esquema preferencial ao PAD como terapia de indução (28).

Metanálise com 8 estudos de fase 3 que os pacientes receberam VTD ($n = 515$) ou VCD ($n = 157$), houve benefícios em termos de resposta completa e resposta parcial muito boa para o grupo de pacientes que recebeu VTD (29). A superioridade do VTD sobre o VCD foi confirmada em estudo randomizado do Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) comparando os 2 esquemas como indução antes do TACTH em pacientes com mieloma múltiplo recentemente diagnosticados. Um total de 340 pacientes foram distribuídos aleatoriamente para receber VTD ou VCD. Depois de 4 ciclos, em uma análise por intenção de tratar, 66,3% dos pacientes no braço VTD alcançaram pelo menos VGPR versus 56,2% no braço VCD ($P = 0,05$). A taxa de resposta global foi significativamente maior no braço VTD que no braço VCD (92,3% versus 83,4%, $P= 0,01$). Houve maior toxicidade hematológica grau 3 e 4 para os pacientes que usaram a associação com ciclofosfamida e mais neuropatia periférica para os que receberam talidomida (30). Tais estudos demonstram maior benefício para o uso de VTD (ao invés de) VCD como regime de indução antes do TACTH.

Os estudos fase 3 com talidomida, bortezomibe e lenalidomida podem ser visualizados na **Tabela 7**.

Qual o melhor momento para a realização do transplante?

A questão de qual seria o melhor momento no curso da doença (precoce ou tardio) para a realização de TACTH foi explorada em dois estudos randomizados que compararam ambas as estratégias. No primeiro estudo foram incluídos 185 pacientes, dos quais 91 receberam TACTH após indução rápida com QT (transplante precoce) e 94 receberam TACTH somente após ocorrência de recidiva ou progressão da doença (transplante tardio). Os resultados foram semelhantes quanto à mortalidade relacionada ao transplante (MRT) e SG, mas os pacientes transplantados precocemente receberam menos ciclos de quimioterapia e permaneceram assintomáticos por mais tempo que os transplantados tardiamente (31). Outro estudo fase III realizou indução com lenalidomida + dexametasona para todos os pacientes (n = 402). Depois de quatro ciclos os pacientes foram randomizados para receber duplo TACTH ou seguir em tratamento com melfalano + lenalidomida + prednisona por seis ciclos. Uma segunda randomização comparava manutenção com lenalidomida versus nenhuma terapia. Foi identificada vantagem na SLP e na SG, após mediana de seguimento de 51 meses, para o braço que realizou duplo TMO quando comparado a MPR (32).

O estudo EMN02/HO95 foi desenhado para comparar (primeira randomização, R1) quatro ciclos de bortezomib-melfalano-prednisona (VMP) versus melfalano 200 mg/m² (HDM) seguido de TACTH único ou duplo, após 3 a 4 ciclos de 21 dias de terapia de indução com bortezomib-ciclofosfamida-dexametasona. Uma segunda randomização (R2) foi feita para a terapia de consolidação com bortezomibe, lenalidomida e dexametasona versus nenhuma consolidação. Manutenção com lenalidomida até a progressão ou toxicidade foi realizada em ambos os braços. O objetivo primário foi a sobrevida livre de progressão (SLP) para primeira randomização (R1). Um total de 1192 pacientes foram elegíveis para R1 e foram aleatoriamente designados para receber VMP (n = 497 pacientes) ou HDM (n = 695 pacientes). A idade média, ISS e anormalidades de alto risco foram semelhantes nos 2 grupos. Por intenção de tratar, a SLP média foi de 44 meses no braço VMP e ainda não foi alcançada no braço HDM. As estimativas de SLP de 3 anos foram de 57,5% e 66%, respectivamente (HR = 0,73; IC 95% = 0,59-0,90; P = 0,003). O benefício de SLP

com o HDM foi mantido em todos os grupos de risco clínico e citogenéticos. A probabilidade de alcançar ao menos uma resposta parcial muito boa ou melhor foi de 85,5% no grupo HDM versus 74% no grupo VMP (OR = 1,90; IC = 1,42-2,54; P <0,001). Em análise multivariada para a SLP estratificada pelo ISS, o braço HDM (HR = 0,67; IC = 0,53-0,85; P = 0,001) e ausência de anormalidades citogenéticas de alto risco (HR = 0,71; CI = 0,53-0,95; P = 0,021) foram os principais preditores independentes de SLP prolongada. Apesar dos dados não estarem maduros para a avaliação da SG, o estudo demonstra benefícios para SLP para o TACTH em primeira linha para essa população bem como para o uso do duplo TACTH (33, 34).

Estudo conduzido pelo Intergroupe Francophone du Myelome (IFM 2009) avaliou o uso de terapia combinada com lenalidomida, bortezomib e dexametasona (RVD) em 700 pacientes até 65 anos que foram randomizados para receber terapia de indução com três ciclos de RVD e, então, terapia de consolidação com cinco ciclos adicionais de RVD (350 pacientes) ou altas doses de melfalano e TACTH seguido de 2 ciclos adicionais de RVD (350 pacientes). Os pacientes em ambos os grupos receberam terapia de manutenção com lenalidomida por 1 ano. O objetivo primário foi a sobrevida livre de progressão (SLP) que foi significativamente superior no grupo submetido ao transplante do que no grupo que recebeu apenas RVD (50 meses vs. 36 meses, HR 0,65 para progressão da doença ou morte, P <0,001). Este benefício foi observado em todos os subgrupos de risco de acordo com o International Staging System (ISS) e risco citogenético. A percentagem de pacientes com resposta completa foi maior no grupo que realizou transplante do que no grupo RVD (59% vs. 48%, P = 0,03), assim como o percentual de pacientes com doença residual mínima (DRM) negativa (79% vs. 65%, P <0,001), mas sem diferença para a sobrevida global (SG) em 4 anos (81% e 82%, respectivamente). O TACTH de resgate foi realizado em 136 (79%) de 172 pacientes que apresentaram progressão sintomática da doença no grupo que recebeu apenas RVD, sendo que o TACTH não foi realizado nos 36 dos pacientes restantes devido a refratariedade durante a progressão. Assim, embora sem impacto na SG, o TACTH foi relacionado a maior SLP e taxa de RC com maior número de pacientes com DRM negativa (35). Enquanto os resultados do estudo americano (ClinicalTrials.gov - NCT01208662), com desenho muito semelhante ao IFM 2009 exceto por manter

a lenalidomida até a progressão de doença, não são divulgados, deve-se manter a orientação do International Myeloma Working Group que recomenda o TACTH imediatamente, após quatro a seis ciclos de tratamento inicial com a combinação de três medicamentos (VCD, VTD, CTD ou VRD).

Regimes de quimioterapia em altas doses

A grande maioria dos regimes de quimioterapia em altas doses utilizados no MM baseia-se na utilização de melfalano em doses elevadas (100 a 200 mg/m²). Combinações incluindo outros agentes alquilantes já foram utilizadas, mas nenhuma apresentou vantagens significativas quando comparada ao melfalano (36). O grupo francês conduziu um estudo randomizado (IFM 95), comparando dois regimes diferentes de TACTH para MM recém-diagnosticado em 282 pacientes. No braço A, 140 pacientes foram tratados com MEL140 e ICT 8 Gy, e no braço B, 142 pacientes foram tratados com MEL 200. A toxicidade foi significativamente menor no grupo tratado sem ICT. Cinco óbitos por toxicidade ocorreram no braço com ICT, contra nenhuma no outro braço. A SLE mediana foi semelhante (21 contra 20,5 meses), mas a SG em 45 meses foi significativamente maior no grupo sem ICT (65,8 contra 45,5%, $p = 0,05$) (37).

Estratégias pós-transplante

Os termos consolidação e manutenção são geralmente utilizados como sinônimos. Entretanto, são duas fases distintas de tratamento e com diferentes objetivos. A consolidação é geralmente aplicada em curto espaço de tempo e tem como objetivo objetiva melhorar a qualidade da resposta obtida nas fases anteriores de tratamento. A terapia de manutenção é geralmente aplicada por período mais prolongado e tem como objetivo principal reduzir o risco de progressão ou recaída e prolongar a SG.

Consolidação

A comparação entre um único fármaco (bortezomibe) contra nenhuma terapia na consolidação em uma população virgem de tratamento com tal fármaco na indução. Outro estudo comparou a combinação de quimioterapia

tripla com bortezomibe + talidomida + dexametasona (VTD) contra talidomida + dexametasona (TD) para indução, sendo repetido o mesmo tratamento para os respectivos braços como consolidação após duplo TACTH. Ambos os estudos demonstraram ganho nas taxas de RC entre o pós- transplante e após consolidação, que variaram de 10 a 30%. No estudo VTD contra TD, entretanto, a vantagem em redução do risco de progressão ou morte foi particularmente mais evidente para os pacientes que não obtiveram RC ou RC/nRC após o duplo TACTH (38,39).

Estudo StaMINA desenhado para avaliar o papel do duplo TACTH e da consolidação com terapia tripla pós-TACTH, incluiu pacientes elegíveis para transplante com idade inferior a 71 anos sintomáticos dentro de 12 meses após iniciar a terapia e sem progressão prévia que foram distribuídos aleatoriamente, e estratificados de acordo com o risco citogenético, para receberem TACTH com melfalano 200mg /m² e 4 ciclos de consolidação RVD (braço 1) contra duplo TACTH com de 200 mg /m² de melfalano (braço 2) ou um único TACTH (braço 3). Todas os braços incluíram manutenção com lenalidomida até a progressão, sendo o “*endpoint*” primário a SLP em 38 meses nos três braços. Foram avaliados 758 pacientes distribuídos proporcionalmente entre os 3 braços do estudo, sendo 24% classificados como de alto risco. As probabilidades estimadas de 38 meses para SLP foram de 57% (IC 95%: 50-63%), 56% (IC 95%: 49-63%) e 52% (IC 95% 45-59%) para o grupo consolidação, duplo TACTH e TACTH único, respectivamente, sem diferença estatística entre os grupos. As incidências acumuladas de progressão de doença aos 38 meses foram 42% (IC 95%: 36-48%), 42% (IC 95%: 35-48%) e 47% (IC 95%: 40-54%). As probabilidades correspondentes de SG foram 86% (IC 95%: 80-90%), 82% (IC 95%: 76-87%) e 83% (IC 95%: 78-88%). Os resultados preliminares demonstraram SLP e SG comparáveis. Sugerindo que a consolidação de RVD ou um segundo TACTH não foi superior a um único seguido da manutenção de lenalidomida no tratamento inicial do MM (40).

O estudo europeu EMN02/HO95 avaliou, em duas randomizações, 1499 portadores de MM sintomático com idade ≤ 65 anos com MM sintomático elegíveis ao TACTH. Destes 1121 pacientes foram submetidos a primeira randomização (R1) em que comparou 4 ciclos de VMP (505) versus altas doses de melfalano (HDM) e TACTH único ou duplo (n=706), após indução com VCD.

A seguir, 903 pacientes foram submetidos a uma segunda randomização (R2) para a terapia de consolidação com 2 ciclos de VRD (n = 459) versus não consolidação (n = 444), todos receberam manutenção com lenalidomida 10 mg continuamente até a progressão ou toxicidade em ambos os braços. O objetivo primário foi a SLP em R2. Uma primeira análise foi realizada em julho de 2016, sendo relatados 258 eventos para SLP após R2. Em 3 anos, a SLP em R2 foi de 62% em todos os pacientes, 60% no grupo sem consolidação e 65% em pacientes com consolidação, e a SLP mediana ainda não foi alcançada. A SG após R2 foi de 86% e 87%, respectivamente. A SLP de R2 com ajuste para R1 foi prolongada em pacientes randomizados para VRD (HR = 0,78; IC 95% = 0,61-1,00; P = 0,045), e em pacientes randomizados em R1 a VMP (HR = 0,76; P = 0,19) e HDM (HR = 0,79; P = 0,13). O benefício da consolidação foi observado em pacientes com citogenética de baixo risco (HR = 0,68; P = 0,03), mas não em pacientes com citogenética de alto risco (del, 17p) e/ou t (4; 14) e/ou t (14; 16); HR = 1,03; P = 0,91). A toxicidade do VRD foi principalmente hematológica. Tais achados levaram os autores a concluir que o tratamento de consolidação com VRD seguido de manutenção de lenalidomida até progressão ou toxicidade apresenta resultados promissores em comparação com a manutenção sozinha para pacientes elegíveis a TACTH com diagnóstico recente de MM (41).

Diante dos resultados conflitantes, a consolidação após o TACTH com novos agentes ainda não deve ser considerada uma abordagem PADrão na terapia do MM.

Manutenção

A abordagem clássica, utilizadas em regime de QT, foi a manutenção com IFN- α . Em um estudo, 85 pacientes foram randomizados para receber IFN- α (3 x 10⁶ UI três vezes por semana) até a recidiva ou progressão, contra nenhum tratamento adicional. Após mediana de 52 meses, a sobrevida livre de progressão (SLP) no grupo tratado com IFN- α era de 46 meses, contra 27 meses no grupo-controle (p = 0,0025). No entanto, a vantagem de sobrevida desapareceu em uma análise posterior, com seguimento mais longo (42).

A talidomida, isoladamente ou em combinação com a dexametasona foi utilizada inicialmente para o tratamento da recaída pós- TACTH. Seu papel como

tratamento de manutenção também foi alvo de grande interesse. Até o momento foram publicados sete estudos fase III randomizados que realizaram manutenção com talidomida. Dois desses estudos incluíram pacientes elegíveis e não elegíveis ao TMO e cinco estudos foram apenas com pacientes elegíveis ao TMO (43,44). Kagoya e colaboradores (2012) realizaram uma meta análise com alguns desses estudos, e a despeito da não homogeneidade entre os trabalhos, concluiu que há vantagem significativa na SLP ($p < 0,01$) para manutenção com talidomida, e a análise do subgrupo de pacientes que utilizou talidomida com corticosteroide apresentou vantagem para a SG ($p = 0,02$) (45). Dois dos três estudos de manutenção com talidomida + corticosteroide versus corticosteroide ou observação evidenciaram que a vantagem na SLP principalmente no grupo de pacientes que obtiveram resposta inferior a RPMB após o TMO. Assim, o tratamento pode ser considerado como consolidação, ao invés de manutenção (46-49). O principal limitante para o uso da talidomida por tempo prolongado são os efeitos colaterais como neuropatia e trombose, além da menor sobrevida após a recaída evidenciada em quatro dos estudos (49-52).

Na tabela 8 estão resumidos os resultados dos estudos fase 3 que utilizaram talidomida em manutenção pós TACTH.

A lenalidomida é um imunomodulador de segunda geração, que também foi estudada para uso em manutenção, muito utilizada atualmente na manutenção pós-TACTH (40; 35). O estudo IFM 2005-02 que comparou lenalidomida versus placebo com 307 pacientes em cada braço, demonstrou clara vantagem na SLP para o braço da lenalidomida ($p < 0,001$). Entretanto não demonstrou diferença quanto a SG. Já o estudo do grupo CALGB 100104 demonstrou vantagem da manutenção com lenalidomida tanto na SLP ($p < 0,001$), como para SG ($p = 0,03$) (51,52).

O bortezomibe como manutenção foi testado em um estudo de fase 3 do Grupo Hovon em comparação com a talidomida, mostrando vantagem em termos de SLP e SG. No entanto, uma crítica a este estudo é que os pacientes alocados no braço da talidomida não receberam bortezomibe na indução. Estudo para avaliar o papel do novo inibidor de proteassoma oral, ixazomibe, comparando com placebo está em andamento.

Transplantes em pacientes idosos

O MM é predominantemente diagnosticado em pacientes com idade avançada, (acima de 65 anos) o que, na maioria das vezes, contraindica a realização do transplante. O grupo da Universidade de Arkansas avaliou 159 pacientes com mais de 70 anos. Desses, 94 (59%) foram submetidos à coleta de CTH. Em 70 pacientes foi possível obter uma coleta adequada. Esses pacientes foram, então, submetidos a TACTH. Os 25 primeiros, que receberam MEL200, apresentaram alta mortalidade (16%). Os 45 subsequentes receberam MEL140 e a MRT caiu para 2%. Trinta e um pacientes ainda tiveram condições clínicas para receber o segundo transplante. Os autores concluíram ser factível o TACTH nesta população, devendo-se, no entanto, utilizar doses menores de quimioterapia (MEL140) (54).

Palumbo e cols. avaliaram, em uma população maior que 65 anos, a utilização de uma dose intermediária, que constava de dois cursos consecutivos de MEL100 com resgate hematopoiético, comparado com o tratamento oral convencional melfalano-prednisona (MP) em um total de seis ciclos. Neste estudo, o esquema de dose intermediária demonstrou maiores taxas de resposta completa (25% contra 8%), de SLE (31% contra 18% $p = 0.01$) e de SG (73% contra 58% $p = 0.01$) em três anos de seguimento. Houve maior incidência de mucosite e febre, sendo a maior causa de mortalidade a progressão de doença nos dois primeiros meses do diagnóstico (9).

O Grupo Francês (estudo IFM 99-06) na mesma linha comparou três estratégias diferentes para pacientes idosos (65-75 anos): o esquema MP, MP-TAL ou 2 ciclos de MEL 100 com resgate hematopoiético. O esquema MP-TAL foi superior ao tratamento convencional e ao MEL100, atingindo melhores resultados em termos de tempo de SG e SLP. Entretanto, quando o MP foi comparado ao MEL 100, não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa. A conclusão dos autores foi de que, até o atual momento, em pacientes idosos para o transplante, o tratamento de referência a ser oferecido é o MP-TAL (55).

Transplantes em pacientes com insuficiência renal

Pelo menos um estudo demonstrou que a farmacocinética do melfalano é comparável entre pacientes com ou sem insuficiência renal (56). O grupo da Universidade de Arkansas avaliou 81 pacientes com MM e insuficiência renal no momento do transplante, dos quais 38 encontravam-se em programa de diálise. A mediana de idade era de 53 anos (29 – 69 anos). Para a mobilização de CTH, utilizou-se G-CSF isoladamente em 51 pacientes, e quimioterapia mais G-CSF em 27 pacientes. MEL200 foi utilizado como quimioterapia em altas doses em 60 pacientes (27 em diálise). Devido à toxicidade excessiva, os 21 pacientes subsequentes receberam dose reduzida de melfalano (140 mg/m²). Um segundo transplante foi efetuado em 31 pacientes (11 em diálise). A MRT foi de 6% após o primeiro e 13% após o segundo TACTH. Os autores concluíram que a insuficiência renal não tem impacto na qualidade da coleta de CTH e não prolonga o tempo de recuperação do enxerto. O regime MEL140 tem toxicidade aceitável, com eficácia comparável à do MEL200 e deve ser o regime de escolha neste grupo de pacientes (57).

Transplante para pacientes com mieloma refratários primariamente

A opção terapêutica para pacientes com MM primariamente refratários a indução quimioterápica é escassa, e o TACTH é sugerido como o tratamento de maior benefício para tais casos. Existem poucos estudos sobre o tema, e nenhum deles é randomizado. Shinghal e colaboradores (2002) não observaram diferença na sobrevida livre de evento quando comparado os pacientes respondedores e não a indução, sugerindo que os refratários primariamente deveriam ser submetidos a quimioterapia em altas doses (58). Já o estudo do grupo espanhol realizou análise da sobrevida dos pacientes refratários comparando entre dois subgrupos: 1- mieloma refratário, com progressão de doença em terapia ou até seis semanas após tratamento e 2- doença estável, em que o componente monoclonal não apresenta diminuição significativa com o tratamento, mas não repercute na progressão clínica. Foi demonstrada vantagem na sobrevida livre de progressão para os pacientes considerados em doença estável, inclusive esses pacientes se comportam como

quimiossensíveis, com SLP e SG similares às sobrevidas dos casos bons respondedores na indução (59).

Recidiva pós-TACTH

Um único estudo randomizado de fase 3 do Grupo Britânico foi publicado, comparando o segundo TACTH contra a ciclofosfamida oral para o tratamento de pacientes em recidiva após um primeiro TACTH. O critério de inclusão inicial do estudo previa um tempo mínimo de duração de resposta de 18 meses após o primeiro TACTH, mas na sequência passou a ser admitido para inclusão um tempo de 12 meses. O resultado final mostrou uma vantagem em termos de sobrevida livre de progressão, mediana de 19 x 11 meses ($p < 0,0001$) para o grupo de pacientes submetidos ao segundo TACTH (60). A atualização dos resultados desse estudo recentemente publicada, evidenciou benefícios na sobrevida global que não tinha sido verificado na primeira avaliação (61).

O papel da manutenção com novas drogas ainda é controverso pós o segundo TACTH ainda é controverso, mas parece trazer benefícios como quando utilizadas em primeira linha. A utilização dos inibidores de proteossoma no condicionamento é outra possibilidade que tem se colocado na tentativa de melhorar os resultados desse procedimento (62).

O papel do transplante alogênico

O papel do transplante alogênico no tratamento do MM permanece mal definido. O maior obstáculo é a alta taxa de MRT, de 30 a 50% nos primeiros 100 dias pós-transplante (63). Os pacientes que sobrevivem ao primeiro ano pós-transplante, no entanto, têm boa possibilidade de permanecerem sem doença. O efeito enxerto-*versus*-mieloma pode induzir remissões moleculares verdadeiras e prolongar a SLD e a SG (64). Uma das maiores séries já publicadas analisou dados do Registro Europeu de Transplante de Medula Óssea (EBMT). Foram mais de 1300 pacientes transplantados e o primeiro transplante foi feito em 1983. Em 1996, o EBMT realizou um estudo retrospectivo, que comparou 189 transplantes alogênicos com 189 controles de transplante autólogo pareados caso a caso. A SG mediana foi significativamente melhor nos transplantes autólogos (34 contra 18 meses). No entanto, as

recidivas foram menos frequentes nos transplantes alogênicos (50 contra 70%). Já a MRT foi muito mais alta nos alogênicos (41%) do que nos autólogos (13%) (65)

Outra análise do EBMT comparou 225 pacientes que receberam transplantes alogênicos entre 1994 e 1998 com 339 pacientes transplantados entre 1983 e 1993. Houve uma diminuição da MRT no grupo que foi transplantado mais recentemente (20 contra 30%). A sobrevida em quatro anos foi de 50 %, comparada a 30% no grupo transplantado entre 1983 e 1993. O melhor controle das complicações relacionadas ao transplante e a melhor seleção de pacientes contribuíram para esses resultados (66).

A análise de 22 anos de transplantes alogênicos pelo EBMT, totalizando 7333 transplantes, com aumento do número nos últimos anos e uma inversão da intensidade do condicionamento a partir de 2012, bem como um predomínio de doadores não aparentados. Houve uma melhora da sobrevida após 2004, com sobrevida global de 25% para 33% em pacientes que fizeram TMO alogênico após recidiva de 1 a 3 TMO autólogos, com redução da mortalidade relacionada ao tratamento, para esse mesmo grupo, de 35% para 29% (67).

Transplantes alogênicos não mieloablativos

O grupo da Universidade de Arkansas publicou um estudo fase 2 explorando o uso de um regime de RIC baseado no melfalano. Trinta e um pacientes com MM receberam RIC de doadores HLA-idênticos aparentados (n = 25) ou não aparentados (n = 6), utilizando melfalano 100 mg/m² como condicionamento. A profilaxia da doença do enxerto-contra-o-hospedeiro (DECH) foi feita em todos os pacientes com ciclosporina na dose de 3 mg/kg/dia, a partir do dia -1. Receptores de enxerto não aparentado receberam adicionalmente metilprednisolona 1 mg/kg/dia, a partir do dia +5. Na ausência de DECH, a ciclosporina foi reduzida gradualmente em um mês, a partir do dia +60. Para potencializar o efeito enxerto-versus-mieloma, infusões de linfócitos do doador (ILD) com doses crescentes de linfócitos CD3+ foram administradas. A alta incidência de DECH levou a modificações no protocolo inicial; a ciclosporina foi mantida até o dia +120 e decisões a respeito das ILD passaram a se basear nos resultados da análise de quimerismo e no *status* da doença. No dia +100,

25 pacientes (89%) haviam alcançado quimerismo total, 1 apresentava quimerismo misto e 2 tinham recuperação autóloga. A DECH aguda ocorreu em 18 pacientes (58%) e 10 progrediram para DECH crônica (58%). Após mediana de 6 meses de seguimento, 19 pacientes (61%) alcançaram remissões completas ou quase completas. Doze pacientes (39%) morreram (3 por doença progressiva; 3 por mortalidade precoce e 6 por mortalidade tardia, associada ao transplante). A SG mediana foi de 15 meses. Os autores concluíram que o RIC resultou em excelente controle da doença, mas que a DECH permaneceu como um problema significativo (68).

Outra estratégia utilizando RIC foi proposta em um estudo multicêntrico fase 2. Cinquenta e quatro pacientes com idade mediana de 52 anos (29 - 71) foram incluídos. Os pacientes receberam um TACTH após condicionamento com MEL200. Na sequência, entre 40 a 120 dias mais tarde, os pacientes receberam um RIC de doador HLA-idêntico aparentado. O condicionamento foi feito com ICT 200 cGy. A imunossupressão foi feita com micofenolato mofetil por 28 dias e ciclosporina por um mínimo de 56 dias. Um paciente morreu de pneumonia por citomegalovírus após o auto TMO. Não ocorreram mortes por toxicidade após o RIC. Todos os pacientes apresentaram “pega” do enxerto, com 90 por cento de quimerismo das células T no dia +28, e 99 por cento no dia +84. DECH aguda grau II a IV foi observada em 38% e DECH crônica com necessidade de tratamento em 46 % dos pacientes. A taxa de resposta global foi de 83%, com 57% de resposta completa. A sobrevida global foi de 78% após o RIC para uma mediana de seguimento de 552 dias. Os autores concluíram que, mesmo em pacientes mais idosos e com doença avançada, o novo regime reduziu acentuadamente a toxicidade, mantendo atividade antitumoral potente (69).

O Grupo Francês explorou esta estratégia no estudo IFM 99-03 desenhado para pacientes de alto risco que apresentavam no diagnóstico a deleção do cromossoma 13 e uma beta 2 microglobulina > 3, 0 mg/dl. Estes pacientes foram tratados com VAD, seguido de auto TMO com Mel 200. Para os pacientes abaixo de 60 anos com doadores irmão HLA idêntico foi oferecido um RIC utilizando como condicionamento bussulfano + fludarabina + ATG. Ciclosporina e MTX foram usados como profilaxia da DECH. Os pacientes sem doador e não elegíveis para RIC entraram no estudo IFM 99-04 que previa um segundo auto TMO utilizando melfalano 220 mg/m². O IFM publicou em 2006

uma comparação entre as 2 estratégias com resultados comparáveis em termos de sobrevida livre de eventos e uma tendência a vantagem em termos de sobrevida global para o grupo do duplo auto TMO quando comparado ao grupo RIC. A conclusão dos autores é que a utilização de ATG no grupo RIC diminuiu a incidência de DECH crônica e de MRT mas provavelmente reduziu o efeito enxerto versus mieloma comprometendo a eficácia desta estratégia (70).

O Grupo Italiano também publicou um estudo randomizado em pacientes com mm recém diagnosticados. Cento e sessenta e dois pacientes com idade inferior a 65 anos e que tinham pelo menos um irmão entraram no estudo. Todos foram tratados com VAD seguido de auto TMO com doses variáveis de melfalano (100 a 200 mg/m²). Para os pacientes que tinham irmão HLA idêntico foi oferecido um RIC utilizando ICT 200 cGy e profilaxia da DECH com micofenolato mofetil e ciclosporina. Oitenta pacientes tinham doadores e foram alocados no braço RIC enquanto 82 não tinham doadores e foram alocados no braço de duplo auto TMO. Após uma mediana de seguimento de 45 meses a sobrevida global e a sobrevida livre de eventos foram superiores para o grupo RIC (80 meses X 54 meses, p = 0,01 e 35 meses X 29 meses, p = 0,02 respectivamente). As estratégias do Grupo Francês e Italiano mostraram resultados opostos, mas definitivamente elas não podem ser comparadas entre si. O primeiro grupo utilizou um duplo auto TMO com doses acumulativas de 420 mg/m² de melfalano enquanto as doses acumulativas do grupo italiano variaram entre 200 a 340 mg/m². Já os pacientes no estudo francês que receberam RIC utilizaram ATG, enquanto no estudo italiano a estratégia foi de condicionamento totalmente não mieloablativo e profilaxia da DECH por curto período de tempo favorecendo um maior efeito enxerto versus mieloma (71).

O Grupo Espanhol (PETHEMA) publicou um estudo prospectivo, multicêntrico e randomizado comparando a utilização de duplo transplante autólogo versus um transplante autólogo seguido de RIC em paciente que não obtiveram RC ou remissão quase completa (VGPR) após o primeiro transplante autólogo. Um fator que comprometeu a análise dos resultados foi a elevada taxa de violação da randomização, muitas vezes por opção do médico assistente. Dos 752 pacientes incluídos no estudo, 280 obtiveram RP, 45, doença estável e 25, doença progressiva. Apenas 110 receberam um segundo TMO (85 autólogos e 25 alogênicos.). O seguimento foi de 5.2 anos e a mediana de SG foi de 58

meses no braço de duplo TACTH e não atingida ($p: 0,9$) no braço RIC. Já a SLE foi de 19.6 e 26 meses respectivamente. Apesar de ter havido uma menor taxa de recidiva após RIC do que no duplo auto TMO as diferenças de SG e a SLE não foram estatisticamente significativas (72).

A utilização das novas drogas, que são capazes de interferir na ativação linfocitária, nas diferentes fases do transplante alogênico, apresentou até o momento diferentes impactos vinculados ao sistema imune. A lenalidomida que já foi exaustivamente testada na manutenção do TACTH, apresentou aumento do risco de DECH (73,74). Os inibidores do proteassoma têm uma ação inversa a lenalidomida reduzindo a ativação dos linfócitos T e conseqüentemente risco do DECH, eles já foram testados em pacientes recidivados tanto no condicionamento como na manutenção demonstrando benefícios seja na redução da DECH seja na atividade anti-tumoral (75).

Conclusão

O TACTH se consolidou nos últimos anos como uma importante estratégia terapêutica no MM. Para a maioria dos pacientes com idade inferior a 70 anos o TACTH deve ser oferecido. No que concerne o TCTH alogênico convencional ou RIC apesar dos progressos recentes deve ser considerado uma estratégia para pacientes mais jovens, com MM de alto risco, devendo ser realizado apenas em centros com grande experiência no procedimento; preferencialmente restrito a estudos clínicos. A introdução das novas drogas, devem melhorar ainda mais os resultados obtidos com o transplante.

RECOMENDAÇÕES

Transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TACTH):

- Tratamento de primeira linha para pacientes com idade inferior a 70 anos com bom PS e funções orgânicas preservadas. (Grau A de recomendação; nível Ib de evidência)
- Regime de condicionamento recomendado: melfalano $200\text{mg}/\text{m}^2$ (Grau A de recomendação; nível Ib de evidência)

- Melhor momento do TACTH: inicial após quatro a seis ciclos de tratamento de indução com combinação de 3 drogas incluindo novos agentes, bortezomibe, talidomida e/ou lenalidomida (Grau C de recomendação; nível IV de evidência)
- Duplo transplante como estratégia inicial: Não recomendado (Grau A de recomendação; nível Ia de evidência)
- Mobilização de CTSP: pacientes com resposta ao tratamento de indução devem ser mobilizados com GCSF isoladamente. Coletar dose celular mínima de 2×10^6 células CD34/kg. É desejável o armazenamento de células para um eventual 2º TACTH na recidiva, neste caso coletar pelo menos 4×10^6 células CD34/kg. Para pacientes com falha de mobilização ao GCSF isoladamente deve ser considerado o uso do plerixafor (Grau C de recomendação; nível IV de evidência)
- Pacientes refratários inicialmente: indicar TACTH para os pacientes com doença estável (Grau B de recomendação; nível IIc de evidência)
- Pacientes com insuficiência renal: TACTH pode ser recomendado, reduzindo a dose do condicionamento. Utilizar melfalano 140mg/m^2 (Grau C de recomendação; nível IV de evidência).
- Estratégias de consolidação após TACTH: Dois a quatro ciclos de consolidação, repetindo o tratamento inicial (VTD ou VCD ou CTD) particularmente para pacientes sem resposta completa após o TACTH (Grau A de recomendação; nível Ib de evidência)
- Estratégias de manutenção após TACTH: uso de agente imunomodulador talidomida ou lenalidomida para pacientes com \leq RPMB após TACTH por um período limitado de tempo (seis a doze meses para talidomida e até 24 meses para lenalidomida) (Grau A de recomendação; nível de Ib de evidência)
- Um segundo TACTH para tratamento da recidiva. Recomendado para pacientes que tenham obtido uma duração mínima de resposta de pelo menos 12 meses após o primeiro TACTH. (Grau A de recomendação; nível de Ib de evidência).

Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas:

- TCTH alogênico mieloablativo ou RIC pode ser considerado para pacientes mais jovens, com bom PS e função orgânica adequada que apresentem MM de alto risco (primariamente refratário ou com menos de um ano de duração de resposta após o TACTH ou com deleção do cromossoma 17). O procedimento deve ser preferencialmente efetuado dentro de ensaio clínico em Centro de Excelência. (Grau B de recomendação; nível IIb de evidência)
- RIC após auto-TACTH não apresentou resultados favoráveis na maioria dos estudos clínicos não sendo recomendado (Grau A de recomendação; nível Ib de evidência).

Referências bibliográficas

- (1) Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15 (12): 538-48.
- (2) Hungria V, Maiolino A, Martinez G, Duarte GO, Bittencort R, Peters L et al. Observational study of multiple myeloma in Latin America. *Annals of Hematology* January 2017, 96(1)Ç 65–72
- (3) Barlogie B, Jagannath S, Vesole DH, Naucke S, Cheson B, Mattox S, et al. Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. *Blood* 1997 Feb 1;89(3):789-93.
- (4) Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, FAnnalsuzibet JG, Rossi JF, 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 Jul 11; 335(2):91-7.
- (5) Fermand JP, Katsahian S, Divine M, Leblond V, Dreyfus F, Macro 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 Dec 20;23(36):9227-33.
- (6) Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, Greipp PR, Lazarus HM, Hurd DD, 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 Feb 20;24(6):929-36.
- (7) Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003 May 8;348(19):1875-83.

- (8) Blade J, Rosinol L, Sureda A, Ribera JM, az-Mediavilla J, Garcia-Larana J, 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 PETHEMA. *Blood* 2005 Dec 1;106(12):3755-9.
- (9) Palumbo A, Bringhen S, Petrucci MT, Musto P, Rossini F, Nunzi M, et al. Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial. *Blood* 2004 Nov 15;104(10):3052-7.
- (10) Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003 Dec 25;349(26):2495-502.
- (11) Kumar A, Kharfan-Dabaja MA, Glasmacher A, Djulbegovic B. Tandem versus single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2009 Jan 21;101(2):100-6.
- (12) Fermand JP, Marallian J, Albert C. Single versus tandem high dose therapy (HDT) supported with autologous blood stem cell transplantation using unselected or CD34 enriched ABSC: preliminary results of a two by two design randomized trial in a 230 young patients with multiple myeloma. *Blood (ASH Meeting Abstracts)* 98, 815a. 2001.
Ref Type: Abstract
- (13) Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Tacchetti P, Patriarca F, Di Raimondo F, Volpe E, Ronconi S, Cangini D, Narni F, Carubelli A, Masini L, Catalano L, Fiacchini M, de Vivo A, Gozzetti A, Lazzaro A, Tura S, Baccarani M. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol*.2007 Jun 10;25(17):2434-41.

- (14) Segeren CM, Sonneveld P, van der HB, Vellenga E, Croockewit AJ, Verhoef GE, et al. Overall and event-free survival are not improved by the use of myeloablative therapy following intensified chemotherapy in previously untreated patients with multiple myeloma: a prospective randomized phase 3 study. *Blood* 2003 Mar 15;101(6):2144-51.
- (15) Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Tacchetti P, Cellini C, Cangini D, et al; Bologna 2002 study. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood*. 2005 Jul 1;106(1):35-9.
- (16) Macro M, Divine M, Uzunhan Y, Jaccard A, Bouscary D, Leblond V, et al. Dexamethasone+Thalidomide (Dex/Thal) Compared to VAD as a Pre-Transplant Treatment in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM): A Randomized Trial. *Blood (ASHmeetingAbstracts)*, Nov, 2006;108:57.
- (17) Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR; Eastern Cooperative Oncology Group. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2006 Jan 20;24(3):431-6.
- (18) Lokhorst HM, van der Holt B, Zweegman S, Vellenga E, Croockewit S, van Oers MH, et al; Dutch-Belgian Hemato-Oncology Group (HOVON). A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2010 Feb 11;115(6):1113-20.
- (19) Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Szubert AJ, Bell SE, Drayson MT, Owen RG, Ashcroft AJ, Jackson GH, Child JA; National Cancer Research Institute Haematological Oncology Clinical Studies Group.

Effects of induction and maintenance plus long-term bisphosphonates on bone disease in patients with multiple myeloma: the Medical Research Council Myeloma IX Trial. *Blood*. 2012 Jun 7;119(23):5374-83

- (20) Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, Marit G, Caillot D, Mohty M, Lenain P, 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 Oct 20;28(30):4621-9.
- (21) Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H, Zweegman S, Vellenga E, Broyl A, Blau IW, Weisel KC, Wittebol S, Bos GM, Stevens-Kroef M, Scheid C, Pfreundschuh M, Hose D, Jauch A, van der Velde H, Raymakers R, Schaafsma MR, Kersten MJ, van Marwijk-Kooy M, Duehrsen U, Lindemann W, Wijermans PW, Lokhorst HM, Goldschmidt HM. 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 Aug 20;30(24):2946-55
- (22) Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia*. 2009;23(7):1337-1341.
- (23) Kropff M, Liebisch P, Knop S, Weisel K, Wand H, Gann CN, Berdel WE, Einsele H; Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom, DSMM. DSMM XI study: dose definition for intravenous cyclophosphamide in combination with bortezomib/dexamethasone for remission induction in patients with newly diagnosed myeloma. *Ann Hematol*. 2009 Nov;88(11):1125-30.

- (24) Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, et al; GIMEMA Italian Myeloma Network. 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 randomised phase 3 study. *Lancet*. 2010 Dec 18;376(9758):2075-85.
- (25) Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, Hernández D, López-Jiménez J, de la Rubia J,; on behalf of the Programa para el Estudio y la Terapéutica de las Hemopatías Malignas/Grupo Español de Mieloma (PETHEMA/GEM) group. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood*. 2012 Aug 23;120(8):1589-1596.
- (26) Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, Attal M, Tiab M, Hulin C, et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2011 Nov 24;118(22):5752-8.
- (27) Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, et al; Eastern Cooperative Oncology Group. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010 Jan;11(1):29-37.
- (28) Mai EK, Bertsch U, Dürig J, Kunz C, Haenel M, Blau IW, Munder M, Jauch A, Schurich B, Hielscher T, Merz M, Huegle-Doerr B, Seckinger A, Hose D, Hillengass J, Raab MS, Neben K, Lindemann HW, Zeis M, Gerecke C, Schmidt-Wolf IG, Weisel K, Scheid C, Salwender H, Goldschmidt H. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) in newly diagnosed myeloma. *Leukemia*. 2015 Aug;29(8):1721-9.

- (29) Leiba M, Kedmi M, Duek A, Freidman T, Weiss M, Leiba R, Nagler A, Avigdor A. Bortezomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone (VCD) versus Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone (VTD) -based regimens as induction therapies in newly diagnosed transplant eligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *British Journal of Haematology* 2014; 166: 702–710
- (30) Moreau P, H Cyrille, Macro M, Caillot D, Chaletteix C, Roussel M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood*. 2016;127(21):2569-2574
- (31) Femand JP, Ravaud P, Chevret S, Divine M, Leblond V, Belanger C, 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 Nov 1;92(9):3131-6.
- (32) Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, Pezzatti S, Caravita T, Cerrato C, Ribakovsky E, Genuardi M, Cafrò A, Marcatti M, Catalano L, Offidani M, Carella AM, Zamagni E, Patriarca F, Musto P, Evangelista A, Ciccone G, Omedé P, Crippa C, Corradini P, Nagler A, Boccadoro M, Cavo M. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2014 Sep 4;371(10):895-905.
- (33) Cavo M, Beksac M, Dimopoulos MA, Pantani L, Gay F, Hájek R, et al. Intensification Therapy with Bortezomib-Melphalan-Prednisone Versus Autologous Stem Cell Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma: An Intergroup, Multicenter, Phase III Study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial). *Blood (ASHmeetingAbstracts)*, 2016 128:673

- (34) Cavo M, Petrucci MT, Di Raimondo F, Zamagni E, Gamberi B, Crippa C, et al. Upfront Single Versus Double Autologous Stem Cell Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma: An Intergroup, Multicenter, Phase III Study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial). *Blood (ASHmeetingAbstracts)*, 2016 128:991;
- (35) Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med* 2017;376:1311-20.
- (36) Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J, Grande C, de la Rubia J, Rosiñol L, et al. Busulfan 12 mg/kg plus melphalan 140 mg/m² versus melphalan 200 mg/m² as conditioning regimens for autologous transplantation in newly diagnosed multiple myeloma patients included in the PETHEMA/GEM2000 study. *Haematologica* 2010;95(11):1913-1920.
- (37) Moreau P, Facon T, Attal M, Hulin C, Michallet M, Maloisel F, et al. Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial. *Blood* 2002 Feb 1;99(3):731-5.
- (38) Mellqvist UH, Gimsing P, Hjertner O, Lenhoff S, Laane E, Remes K, Steingrimsdottir H, Abildgaard N, Ahlberg L, Blimark C, Dahl IM, Forsberg K, Gedde-Dahl T, Gregersen H, Gruber A, Guldbrandsen N, Haukås E, Carlson K, Kvam AK, Nahi H, Lindås R, Andersen NF, Turesson I, Waage A, Westin J; Nordic Myeloma Study Group. Bortezomib consolidation after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a Nordic Myeloma Study Group randomized phase 3 trial. *Blood*. 2013 Jun 6;121(23):4647-54.

- (39) Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, Patriarca F, Zamagni E, Donnarumma D, Crippa C, Boccadoro M, Perrone G, Falcone A, Nozzoli C, Zambello R, Masini L, Furlan A, Brioli A, Derudas D, Ballanti S, Dessanti ML, De Stefano V, Carella AM, Marcatti M, Nozza A, Ferrara F, Callea V, Califano C, Pezzi A, Baraldi A, Grasso M, Musto P, Palumbo A; GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto) Italian Myeloma Network. 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*. 2012 Jul 5;120(1):9-19.
- (40) Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, Knust K, Bashey A, Devine SM, et al. Comparison of Autologous Hematopoietic Cell Transplant (autoHCT), Bortezomib, Lenalidomide (Len) and Dexamethasone (RVD) Consolidation with Len Maintenance (ACM), Tandem Autohct with Len Maintenance (TAM) and Autohct with Len Maintenance (AM) for up-Front Treatment of Patients with Multiple Myeloma (MM): Primary Results from the Randomized Phase III Trial of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN 0702 - StaMINA Trial). *Blood (ASHmeetingAbstracts)* 2016 128: LBA-1
- (41) Sonneveld P, Beksac M, van der Holt B, Dimopoulos MA, Carella AM, Ludwig H, et al. Consolidation Followed By Maintenance Therapy Versus Maintenance Alone in Newly Diagnosed, Transplant Eligible Patients with Multiple Myeloma (MM): A Randomized Phase 3 Study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial). *Blood (ASHmeetingAbstracts)* 2016 128:242
- (42) Cunningham D, Powles R, Malpas J, Raje N, Milan S, Viner C, et al. A randomized trial of maintenance interferon following high-dose chemotherapy in multiple myeloma: long-term follow-up results. *Br J Haematol* 1998 Jul;102(2):495-502.

- (43) Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, Bell SE, Szubert AJ, Brown JM, et al; National Cancer Research Institute Haematological Oncology Clinical Studies Group. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood*. 2012 Jan 5;119(1):7-15.
- (44) Ludwig H, Adam Z, Tóthová E, Hajek R, Labar B, Egyed M, et al. Thalidomide maintenance treatment increases progression-free but not overall survival in elderly patients with myeloma. *Haematologica*. 2010 Sep;95(9):1548-54.
- (45) Kagoya Y, Nannya Y, Kurokawa M. Thalidomide maintenance therapy for patients with multiple myeloma: meta-analysis. *Leuk Res*. 2012 Aug;36(8):1016-21.
- (46) Maiolino A, Hungria VT, Garnica M, Oliveira-Duarte G, Oliveira LC, Mercante DR, et al for the Brazilian Multiple Myeloma Study Group (BMMSG/GEMOH). Thalidomide plus dexamethasone as a maintenance therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation improves progression-free survival in multiple myeloma. *Am J Hematol*. 2012 Jun 13.
- (47) Stewart AK, Trudel S, Bahlis NJ, White D, Sabry W, Belch A, Reiman T, Roy J, Shustik C, Kovacs MJ, Rubinger M, Cantin G, Song K, Tompkins KA, Marcellus DC, Lacy MQ, Sussman J, Reece D, Brundage M, Harnett EL, Shepherd L, Chapman JA, Meyer RM. A randomized phase 3 trial of thalidomide and prednisone as maintenance therapy after ASCT in patients with MM with a quality-of-life assessment: the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Myeloma 10 Trial. *Blood*. 2013 Feb 28;121(9):1517-23.
- (48) Spencer A, Prince HM, Roberts AW, Prosser IW, Bradstock KF, Coyle L, et al. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single

autologous stem-cell transplantation procedure. J Clin Oncol. 2009 Apr 10;27(11):1788-93.

- (49) Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, Doyen C, Hulin C, Benboubker L, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. Blood 2006 Nov 15;108(10):3289-94.
- (50) Barlogie B, Attal M, Crowley J, van Rhee F, Szymonifka J, Moreau P, et al. Long-term follow-up of autotransplantation trials for multiple myeloma: update of protocols conducted by the intergroupe francophone du myelome, southwest oncology group, and university of arkansas for medical sciences. J Clin Oncol. 2010 Mar 1;28(7):1209-14.
- (51) Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al, IFM Investigators. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med. 2012 May 10;366(19):1782-91.
- (52) McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med. 2012 May 10;366(19):1770-81.
- (53) Lokhorst HM, van der Holt B, Zweegman S, Vellenga E, Croockewit S, van Oers MH, von dem Borne P, Wijermans P, Schaafsma R, de Weerd O, Wittebol S, Delforge M, Berenschot H, Bos GM, Jie KS, Sinnige H, van Marwijk-Kooy M, Joosten P, Minnema MC, van Ammerlaan R, Sonneveld P; Dutch-Belgian Hemato-Oncology Group (HOVON). A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. Blood. 2010;115:1113-20.

- (54) Badros A, Barlogie B, Siegel E, Morris C, Desikan R, Zangari M, et al. Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years. *Br J Haematol* 2001 Sep;114(3):600-7.
- (55) Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 2007 Oct 6;370(9594):1209-18.
- (56) Tricot G, Alberts DS, Johnson C, Roe DJ, Dorr RT, Bracy D, et al. Safety of autotransplants with high-dose melphalan in renal failure: a pharmacokinetic and toxicity study. *Clin Cancer Res* 1996 Jun;2(6):947-52.
- (57) Badros A, Barlogie B, Siegel E, Roberts J, Langmaid C, Zangari M, et al. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol* 2001 Sep;114(4):822-9.
- (58) Singhal S, Powles R, Sirohi B, Treleaven J, Kulkarni S, Mehta J. Response to induction chemotherapy is not essential to obtain survival benefit from high-dose melphalan and autotransplantation in myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2002 Nov;30(10):673-9.
- (59) Rosiñol L, García-Sanz R, Lahuerta JJ, Hernández-García M, Granell M, de La Rubia J et al on behalf of the PETHEMA/Spanish Myeloma Group. Benefit from autologous stem cell transplantation in primary refractory myeloma? Different outcomes in progressive versus stable disease. *Haematologica*. 2012 Apr;97(4):616-621.
- (60) Cook G, Williams C, Brown JM, Cairns DA, Cavenagh J, Snowden JA, Ashcroft AJ, Fletcher M, Parrish C, Yong K, Cavet J, Hunter H, Bird JM, Chalmers A, O'Connor S, Drayson MT, Morris TC; National Cancer Research Institute Haemato-oncology Clinical Studies Group. High-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation as consolidation

therapy in patients with relapsed multiple myeloma after previous autologous stem-cell transplantation (NCRI Myeloma X Relapse [Intensive trial]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Jul;15(8):874-85.

- (61) Cook G, Ashcroft AJ, Cairns DA, Williams CD, Brown JM, Cavenagh JD, et al. The effect of salvage autologous stem-cell transplantation on overall survival in patients with relapsed multiple myeloma (final results from BSBMT/UKMF Myeloma X Relapse [Intensive]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Hematol.* 3(7):e340, 2016
- (62) Brian N, Rowley SD, Vesole DH, Zhang S, Donato ML, Richter J, et al. A Phase I/II Study of Escalating Doses of Bortezomib in Conjunction with High-Dose Melphalan as a Conditioning Regimen for Salvage Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Patients with Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016 Dec;22(12):2165-2171
- (63) Bensinger WI, Buckner CD, Anasetti C, Clift R, Storb R, Barnett T, et al. Allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma: an analysis of risk factors on outcome. *Blood* 1996 Oct 1;88(7):2787-93.
- (64) Corradini P, Voena C, Tarella C, Astolfi M, Ladetto M, Palumbo A, et al. Molecular and clinical remissions in multiple myeloma: role of autologous and allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *J Clin Oncol* 1999 Jan;17(1):208-15.
- (65) Bjorkstrand BB, Ljungman P, Svensson H, Hermans J, Alegre A, Apperley J, et al. Allogeneic bone marrow transplantation versus autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a retrospective case-matched study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 1996 Dec 15;88(12):4711-8.
- (66) Gahrton G, Svensson H, Cavo M, Apperley J, Bacigalupo A, Bjorkstrand B, et al. Progress in allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparison

between transplants performed 1983--93 and 1994--8 at European Group for Blood and Marrow Transplantation Centers. *Br J Haematol* 2001 Apr;113(1):209-16.

- (67) Sobh M, Michallet M, Gahrton G, Iacobelli S, van Biezen A, Schönland S et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in Europe: trends and outcomes over 25 years. A study by the EBMT Chronic Malignancies Working Party. *Leukemia*. 2016 Oct;30(10):2047-2054
- (68) Badros A, Barlogie B, Morris C, Desikan R, Martin SR, Munshi N, et al. High response rate in refractory and poor-risk multiple myeloma after allotransplantation using a nonmyeloablative conditioning regimen and donor lymphocyte infusions. *Blood* 2001 May 1;97(9):2574-9.
- (69) Maloney DG, Molina AJ, Sahebi F, Stockerl-Goldstein KE, Sandmaier BM, Bensinger W, et al. Allografting with nonmyeloablative conditioning following cytoreductive autografts for the treatment of patients with multiple myeloma. *Blood* 2003 Nov 1;102(9):3447-54.
- (70) Garban F, Attal M, Michallet M, Hulin C, Bourhis JH, Yakoub-Agha I, et al. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood* 2006 May 1;107(9):3474-80.
- (71) Bruno B, Rotta M, Patriarca F, Mordini N, Allione B, Carnevale-Schianca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med* 2007 Mar 15;356(11):1110-20.
- (72) Rosinol L, Perez-Simon JA, Sureda A, de la RJ, de AF, Lahuerta JJ, et al. A prospective PETHEMA study of tandem autologous transplantation versus autograft followed by reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2008 Nov 1;112(9):3591-3.

- (73) Alsina M, Becker PS, Zhong X, Adams A, Hari P, Rowley S, et al. Lenalidomide maintenance for high-risk multiple myeloma after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Aug;20(8):1183-9.
- (74) Kneppers E, van der Holt B, Kersten MJ, Zweegman S, Meijer E, et al. Lenalidomide maintenance after nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma is not feasible: results of the HOVON 76 Trial. *Blood*. 2011 Sep 1;118(9):2413-9.
- (75) Caballero-Velázquez T, López-Corral L, Encinas C, Castilla-Llorente C, Martino R, et al. Phase II clinical trial for the evaluation of bortezomib within the reduced intensity conditioning regimen (RIC) and post-allogeneic transplantation for high-risk myeloma patients. *Br J Haematol*. 2013 Aug;162(4):474-82

Amiloidose sistêmica primária

Na amiloidose sistêmica primária (AL), a proteína amiloide origina-se de um clone de células plasmáticas na medula óssea que sintetiza imunoglobulinas de cadeia leve. Nos tecidos, estas cadeias leves se agregam e formam as fibrilas de amiloide. O depósito do amiloide em órgãos vitais como fígado coração, rins e sistema nervoso leva a uma incapacidade progressiva e a óbito. A expectativa de vida depende do grau de acometimento destes órgãos e varia de alguns anos até menos de seis meses em pacientes com comprometimento cardíaco grave.

1-6

Na década de 90, estudos randomizados mostraram que quimioterapia com melfalano e corticosteroides poderia prolongar a sobrevida em pacientes com AL, mas as respostas clínicas eram raras e a sobrevida global estendia-se somente por poucos meses. ^{1,2}

O uso de altas doses de melfalano seguido de resgate com células tronco hematopoiéticas (TACTH) foi introduzido como uma boa opção de tratamento para estes pacientes com taxas de resposta clínica e de sobrevida maiores, mas com uma elevada taxa de mortalidade relacionada ao procedimento, superior a reportada no mieloma múltiplo. Para reduzir a mortalidade é de fundamental importância que o TACTH seja realizado em Instituição com grande experiência no procedimento. A estratificação por risco, de acordo com o grau de comprometimento dos órgãos vitais, também reduziu a mortalidade. Atualmente, o TACTH é o tratamento que oferece as melhores chances de remissão hematológica e aumento de sobrevida global nos pacientes com AL de baixo risco.^{3,4,5} Os pacientes de alto risco preferencialmente devem ser incluídos em ensaios clínicos.

O grupo da Mayo Clinic utiliza uma estratificação de risco para TACTH amplamente utilizada e que inclui os seguintes critérios: ⁶

1. Idade \leq 70 anos
2. Troponina t $<$ 0,06 ng/dl
3. NT pro-BNP $<$ 5000 ng/L
4. Clearance de creatinina \geq a 30 mL/min
5. Performance status (ECOG) \leq a 2

6. Status funcional cardíaco (New York Heart Association) classes I ou II
7. Máximo de dois comprometimentos orgânicos (fígado, rim, coração ou neurológico autonômico)
8. Ausência de derrame pleural importante
9. Ausência de necessidade de suporte de oxigênio.

São considerados potencialmente elegíveis para TCTH apenas os pacientes que atendam a todos estes critérios.

Pacientes não elegíveis para TACTH devem ser preferencialmente incluídos em estudos clínicos ou na impossibilidade desta conduta ser tratados com combinações de melfalano e dexametasona ou com esquemas baseados no bortezomibe (por exemplo ciclofosfamida, bortezomibe e dexametasona).⁷

RECOMENDAÇÕES

- TACTH é tratamento de primeira linha para pacientes com amiloidose AL de risco baixo. Utilizar para este fim critério de estratificação de risco. (Grau B de recomendação; nível IIa de evidência).

Referências bibliográficas

- (1) Blood stem cell transplantation as therapy for primary systemic amyloidosis (AL). MA Gertz, MQ Lacy, DA Gastineau, DJ Inwards , MG Chen, A Teferry, RA Kyle and MR Litzow. Bone Marrow Transplant 2000, 26: 963-969.
- (2) An overview of the use of high-dose melphalan with autologous stem cell transplantation for the treatment of AL amyloidosis. V Santhorawala, DG Wright, DC Seldin, LM Dember, K Finn, RH Falk, J Berk, K quillen and M Skinner. Bone marrow Transplant 2001, 28, 637-642.
- (3) Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. RL Comenzo and MA Gertz. Blood 2002, 99: 4276-4282.
- (4) Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: a case control study. A Dispensieri, RA Kyle, MQ Lacy et al. Blood 2004; 103:3960-3963.
- (5) High dose intravenous melphalan and autologous stem cell transplantation as initial therapy or following two cycles of oral chemotherapy for the treatment of AL amyloidosis: results of a prospective randomized Trial. V Santhorawala, DG Wright, DC Seldin, RH Falk, KT Finn, LM Dember, J Berk, K Quillen, JJ Anderson, RL Comenzo and M Skinner. Bone marrow Transplant 2004, 33: 381- 8.
- (6) How to manage primary amyloidosis. Gertz M. Leukemia 2012, 26: 191-8
- (7) Immunoglobulin light chain amyloidosis. Merlini G, Comenzo RL, Seldin DC, Wechalekar A, Gertz MA. Expert Rev Hematol. 2014, 7:143-56.

Tabela 1: Critérios diagnósticos para gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS)

1. MGUS não IgM

Proteína monoclonal não IgM < 3g/dL

Plasmócitos clonais na medula óssea < 10%

Ausência de lesão de órgão alvo ou amiloidose que possa estar relacionada a proliferação de plasmócitos

2. MGUS IgM

Proteína monoclonal IgM < 3g/dL

Infiltração na medula óssea < 10%

Não evidência de anemia, sintomas constitucionais, hiperviscosidade, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, ou qualquer dano orgânico que possa ser atribuído a doença linfoproliferativa

3. MGUS de cadeia leve

Razão de cadeias leves livres alteradas (<0,26 ou > 1,65)

Aumento da cadeia leve envolvida

Ausência de dano orgânico ou amiloidose que possa ser atribuída a distúrbio clonal

Proteína monoclonal urinária < 500mg/24h

Tabela 2: Critérios diagnósticos para mieloma múltiplo indolente

Ambos os critérios são necessários:

1. Proteína monoclonal sérica (IgG ou IgA) \geq 3g/dL ou urinária \geq 500mg por 24h e ou plasmócitos clonais na medula óssea de 10 a 60%
 2. Ausência dos eventos definidores de mieloma múltiplo ou amiloidose
-

Tabela 3: Critérios diagnósticos para mieloma múltiplo

Plasmócitos clonais na medula óssea $\geq 10\%$ ou identificação de plasmocitoma* por biópsia óssea ou tecido extramedular e um ou mais dos seguintes eventos definidores:

- Evidencia de dano orgânico relacionado a proliferação dos plasmócitos, especificamente:

[C] Cálcio sérico $0,25 \text{ mmol/L} > \text{Normal}$ ou $> 11,0 \text{ mg/dL}$

[R] Insuficiência Renal: depuração da creatinina $< 40 \text{ mL por minuto}$ ou creatinina sérica $\geq 2 \text{ mg/dL}$

[A] Anemia: hemoglobina $2 \text{ g} < \text{Normal}$ ou $< 10 \text{ g/dL}$

[B] Lesões ósseas: ≥ 1 lesão osteolítica no Rx esqueleto, TC esqueleto ou PET-CT**

Um ou mais biomarcadores de malignidade

Razão (cadeia leve livre) alterada /normal $\geq 100^{\#}$

Ressonância nuclear magnética > 1 lesão focal[&]

Mielograma com $> 60\%$ de plasmócitos clonais*

* Clonalidade deve ser estabelecida pela demonstração da restrição da cadeia leve Kappa ou Lambda na citometria de fluxo, imunoistoquímica ou imunofluorescência. A porcentagem de plasmócitos na medula óssea deve ser preferencialmente estimada por biópsia de medula óssea; nos casos de disparidade entre o aspirado e a biópsia, o valor maior deve ser usado. ** Se a medula óssea tiver $< 10\%$ de plasmócitos clonais, mais do que uma lesão óssea é necessária para distinguir de plasmocitoma solitário com envolvimento medular mínimo. [#] Os valores são baseados na técnica de *Freelite* (Grupo Binding Site). A cadeia leve livre envolvida deve ser ≥ 100 . [&] Cada lesão focal deve possuir $\geq 5 \text{ mm}$.

Tabela 4: Critérios diagnósticos para plasmocitoma solitário e solitário com envolvimento medular mínimo.

1. Plasmocitoma solitário

Biópsia demonstrando lesão solitária óssea ou partes moles com evidencia de plasmócitos clonais

Medula óssea normal sem evidencia de clone plasmocitário

Avaliação de esqueleto com RNM ou TC de coluna e pélvis normais (exceto para a lesão solitária primária)

Ausência de dano orgânico relacionado a proliferação plasmocitária.

2. Plasmocitoma solitário com envolvimento medular mínimo

Biópsia demonstrando lesão solitária óssea ou em partes moles com evidencia de plasmócitos clonais

Plasmócitos clonais na medula $< 10\%$

Avaliação esqueleto com RNM ou TC de coluna e pélvis normais (exceto para a lesão solitária primária)

Ausência de dano orgânico relacionado a proliferação plasmocitária.

Tabela 5: Comparação entre os principais estudos randomizados de quimioterapia convencional (QT) e quimioterapia em altas doses com resgate hematopoiético (auto-TMO) no tratamento do mieloma múltiplo

Autor principal (ref)	Braços do Estudo	Pacientes N	Idade em Anos	RC	SLE Meses	SG Meses
Femand et al. (5)	QT	96	55 – 65	-	19	50,4
	Auto-TMO	94		-	24	55,3
Barlogie et al. (6)	QT	255	<70	-	16	42
	Auto-TMO	261		-	17	37
Child et al. (7)	QT	200	<64	9%	20	42,3
	Auto-TMO	201		44%	32	54,8
Blade et al. (8)	QT	83	<65	11%	34	56
	Auto-TMO	81		30%	42	61
Palumbo et al. (9)	QT	98	50-70	7%	16	43
	Auto-TMO	97		26%	28	58

N: número; RC: remissão completa; SLE: sobrevida livre de eventos; SG: sobrevida global; QT: quimioterapia convencional; Auto-TMO: transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas.

Tabela 6: Comparação entre os principais estudos randomizados de transplante autólogo único versus duplo no tratamento do mieloma múltiplo

Autor principal (ref)	Braço do estudo	Pacientes N	Idade anos	RC	SLE Meses	SG Meses
Femand et al. (12)	Único	113	<56	39%	31	50,4
	Duplo	114		37%	33	55,3
Cavo et al. (13)	Único	110	<61	31%	21	53
	Duplo	110		43%	31	58
Segeren et al. (14)	Único	129	<66	13%	21	50
	Duplo	132		29%	22	47

N: número; RC: remissão completa; SLE: sobrevida livre de eventos; SG: sobrevida global.

Tabela 7: Comparação dos principais estudos randomizados fase III comparando indução para transplante autólogo com: talidomida, bortezomibe e lenalidomida

Autor principal Ref	QT	N	Após indução RC+RP(%)	Após TMO RC + RP(%)	SLP	SG
Macro et al. 16-20	TD vs	103	63	NR	NR	NR
	VAD	104	41	NR	NR	NR
Rajkumar et al. 17-21	TD vs	100	66	68	NR	NR
	Dexa	104	52	62	NR	NR
Lockhrost et al. 18-22	TAD	268	71	84	34 m mediana	73 m mediana
	VAD	268	57	76	22 m p < 0.001	60 m p = 0.77
Morgan et al. 19-23	CTD	555	87	92	34	NR
	CVA D	556	75	90	33	NR
Harosseau et al. 20-24	VD	223	78,5	80	36 m	3 a 81%
	VAD	218	63	77	30 m	3 a 77%
Sonneveld et al. 21-25	PAD	375	78	88	3 a 36%	3 a 78%
	VAD	373	55	77	3 a 27% p = 0.01	3 a 70% p = 0.02
Cavo et al. 24-28	VTD	236	93	93	3 a 68%	3 a 86%
	TD	238	79	84	3 a 56% p=0.005	3 a 84%
Rosiñol et al. 25-29	V+qt	129	75	73	35,3m	4 a 70%
	VTD	130	85	77	56,2m	4 a 74%
	TD	127	62	58	28,2 m p = 0.01	4 a 65%
Moreau et al. 26-30	VD	99	81	84	30 m	NR
	vTD	100	90	90	26 m	NR
Rajkumar et al. 27-31	RD	223	81	NR	19 m	NR
	Rd	222	70	NR	25 m p = 0.02	NR
Moreau et al. 30	VTD	170	92,3	NR	NR	NR
	VCD	170	83,4	NR	NR	NR

Abreviaturas: QT- quimioterapia, N- número de pacientes, RC-resposta completa, RP-resposta parcial, SLP-sobrevida livre de progressão, SG- sobrevida global, NR- não realizado, TD- talidomida+dexametasona, VAD-vincristina+ doxorubicina+dexametasona, TAD- talidomida+doxorubicina+dexametasona, CTD- ciclofosfamida+talidomida+dexametasona, CAVD- ciclofosfamida+VAD, VD- bortezomibe+dexametasona, PAD- bortezomibe+doxorubicina+dexametasona, VTD- bortezomibe+talidomida+dexametasona, RD- lenalidomida+dexametasona.

Tabela 8: Estudos de fase 3 que utilizaram talidomida em manutenção

Autor/Ref	N	Dose da talidomida (mg) /duração	PFS/EFS	SG
Attal/et al. 49	597	Tal 200 (mediana) versus observação/progressão	+	+
Spencer et al. 48	243	Tal 200 + predisona versus predisona 12 meses	+	+
Maiolino et al. 46	212	Tal 200 + dexametasona versus dexametasona 12 meses	+	NS
Barlogie et al. 50	668	Tal 400/progressão	+	NS (+ em alto risco)
Morgan et al. 43	817	Tal 100/progressão	+/-	NS
Lokhorst et al. 53	550	Tal 50/progressão	+	-
Stewart et al. 47	325	Tal 200 + prednisona versus observação 48 meses	+	NS

Abreviaturas: N- número de pacientes, SLP- sobrevida livre de progressão, SG- sobrevida global, NS- não significativo, Tal- talidomida