



Exclusivement au service de la communauté canadienne du myélome

Le traitement du myélome: guérison vs contrôle

S. Vincent Rajkumar, MD, Division d'hématologie, Clinique Mayo, Rochester, MN, le 1^{er} Novembre 08

Bien que cela ne soit pas ouvertement reconnu, «la guérison vs le contrôle» est la principale différence philosophique pour plusieurs stratégies, essais et débats liés à la prise en charge du myélome. Malgré le risque élevé d'effets secondaires et indésirables susceptibles de nuire à la qualité de vie des patients atteints d'un myélome, doit-on avoir recours à des combinaisons de médicaments et de multiples greffes en vue de guérir un sous-ensemble de patients? Ou doit-on traiter le myélome comme un état chronique incurable avec pour objectif de contrôler la maladie par des régimes moins toxiques, en misant sur un équilibre entre l'efficacité et la qualité de vie et en réservant une thérapie plus agressive pour plus tard?

Si la guérison du myélome s'avérait possible (probabilité suffisamment importante), elle serait sans aucun doute le résultat thérapeutique de premier choix pour la plupart des patients et médecins. Mais ceci n'est pas le cas. De façon générale, le myélome n'est pas considéré comme une maladie curable. Toutefois, de nouvelles définitions de guérison ont été proposées, incluant une guérison opératoire, c'est-à-dire une réponse complète (RC) soutenue pour une période prolongée. (1,2) Le choix entre la guérison ou le contrôle fait l'objet d'une question controversée puisque les stratégies actuellement mises à l'essai ne sont pas axées sur la guérison mais visent plutôt à maximiser les taux de réponse dans l'espoir d'une guérison opératoire pour un sous-ensemble de patients.

Pendant plusieurs décennies, le traitement du myélome se limitait à une chimiothérapie traditionnelle par alkylateurs et corticostéroïdes, et la question de la guérison vs le contrôle n'était jamais soulevée. Le taux de réponse dans le cas d'un traitement par alkylateurs et corticostéroïdes s'élevait à seulement 50%, et une RC (3,4) était rare. La guérison n'était jamais l'objectif du traitement puisque l'on jugeait cette dernière inaccessible. L'objectif était plutôt de contrôler la maladie aussi bien que possible, et d'offrir au patient une meilleure qualité de vie pour une période prolongée grâce à une utilisation judicieuse et intermittente de deux classes d'agents chimiothérapeutiques actifs.

Au cours des années 1990, un traitement à fortes doses parallèlement à une autogreffe de cellules souches s'est intégré à la pratique courante lorsqu'on a découvert qu'il pouvait prolonger la survie des patients comparativement à la chimiothérapie traditionnelle. (5-7) Subséquemment, les bisphosphonates se sont avérés efficaces dans la diminution de l'incidence de lésions osseuses. (8,9) Au cours de la dernière décennie, la thalidomide, (10) le bortézomib (11-13) et la lénalidomide (14,15) se sont avérés des agents efficaces pour le traitement du myélome, produisant des résultats spectaculaires en termes de taux de réponse, de taux de RC, de survie sans progression, et (plus récemment) de survie globale lorsque combinés à d'autres agents connus. De nombreuses combinaisons ont été développées, entraînant un véritable méli-mélo d'essais cliniques (16) et une compétition entre les diverses combinaisons de médicaments pour obtenir les taux de réponse les plus élevés (et proéminence). (17,18) Les résultats thérapeutiques des nouvelles combinaisons ont, à vrai dire, été remarquables et ont engendré une nouvelle philosophie pour le traitement du myélome dont l'objectif est la guérison potentielle plutôt que le contrôle de la maladie. Ces différences

philosophiques sont le fondement des différents débats cliniques pertinents au sujet du myélome auxquels font actuellement face les patients et les médecins. En effet, il n'est pas rare que des chercheurs bien intentionnés interprètent différemment les mêmes données d'essais cliniques en raison de leur philosophie particulière (guérison vs contrôle). (19) Même si ce commentaire est axé sur le myélome, le débat de la guérison vs le contrôle peut s'appliquer à d'autres troubles chroniques similaires malins et non malins. (20-28)

Réponse complète (RC)

Si l'objectif est la guérison, la RC est donc la première étape cruciale. Pour obtenir un taux de RC élevé, une thérapie intense est nécessaire. Même si le taux de survie globale est généralement plus élevé chez les patients qui présentent une RC que chez ceux qui ne présentent pas une RC, ceci reflète peut-être davantage une affection biologique sous-jacente, où la RC agit à titre de marqueur pronostic pour les patients atteints d'une affection biologique essentiellement favorable. Il est loin d'être clair si l'augmentation ou l'intensification du traitement pour les patients sans RC jusqu'à l'atteinte d'un tel statut prolonge réellement la survie globale. Autrement dit, même si l'atteinte d'une RC est un facteur pronostic favorable, il n'a pas été démontré s'il est nécessaire de modifier la stratégie de traitement dans le seul but d'atteindre une RC chez un patient qui, par ailleurs, répond bien au traitement.

Il faut garder à l'esprit les six mises en garde suivantes au sujet de la RC. (29) Premièrement, la RC est un marqueur indirect d'une meilleure survie globale et, à ce titre, est le moyen pour atteindre l'objectif, et non un objectif ultime. En deuxième lieu, lors d'essais cliniques, la RC est souvent, mais non de façon constante associée, à un meilleur taux de survie globale. (30-33) En troisième lieu, vouloir atteindre le meilleur taux de RC peut avoir des effets néfastes puisque la survie globale est un paramètre mixte reposant non seulement sur l'efficacité mais également sur l'innocuité. L'atteinte d'un taux élevé de RC nécessite fréquemment un traitement plus agressif et plus toxique. En quatrième lieu, une petite protéine monoclonale (maladie résiduelle minime) n'est pas importante sur le plan clinique et souvent présente dans l'ensemble de la population sous la forme d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée. (34-36) Pour plusieurs patients, la réduction du myélome à un état similaire à une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (près de la RC ou très bonne réponse partielle) est peut-être la seule mesure nécessaire pour un meilleur taux de survie à long terme. En cinquième lieu, contrairement à la RC chez les patients atteints d'un lymphome à grandes cellules, la RC chez les patients atteints d'un myélome indique une réduction tumorale importante mais non l'élimination du clone et n'est donc pas un substitut absolu pour la guérison. Finalement, le myélome ne se limite peut-être pas à une seule maladie sur le plan cytogénétique (37-42); l'atteinte d'une RC semble particulièrement importante chez 15% des patients présentant un myélome à risque élevé, tandis que le taux de survie est similaire chez les patients qui ne présentent pas de facteurs de risque élevé et qui ont atteint ou non une RC.

Mis à part ces mises en garde, la RC est un premier pas souhaitable et décisif pour ceux qui recherchent la guérison comme objectif de traitement. Pour ceux qui préfèrent traiter le myélome comme une maladie chronique et dont le but est le contrôle de la maladie, la RC est également souhaitable mais n'est pas l'objectif premier.

Association médicamenteuse vs thérapie séquentielle

Tout comme le nombre d'agents chimiothérapeutiques, le nombre d'études évaluant l'efficacité et l'innocuité des différentes associations médicamenteuses de ces agents a augmenté. Plusieurs essais comparatifs de régimes combinant deux médicaments vs trois médicaments (par ex. lénalidomide-

dexaméthasone ou bortézomib-lénalidomide-dexaméthasone) sont actuellement en cours. Lors de ces essais, le régime combinant trois médicaments produira vraisemblablement un taux de RC et de survie sans progression plus élevé par rapport au régime combinant deux médicaments. Toutefois, l'effet sur la survie globale n'est souvent pas bien défini. Les patients auxquels on a prescrit un régime combinant deux médicaments comme traitement initial peuvent avoir recours au troisième médicament s'il y a rechute, tandis que ceux qui reçoivent le régime combinant 3 médicaments n'ont accès à aucun autre médicament. Les patients auxquels on a prescrit un régime combinant deux médicaments auront, selon toute probabilité, moins d'effets indésirables. Si l'objectif est la guérison, le meilleur moyen est donc d'éliminer toutes les cellules malignes au début de l'évolution de la maladie en ayant recours au régime combinant le plus grand nombre de médicaments. Si le contrôle de la maladie est l'approche préconisée du fait que la guérison est considérée impossible avec les médicaments actuellement disponibles, débiter par le régime combinant deux médicaments est donc le meilleur choix, conservant le troisième agent en cas de rechute. Manifestement, les essais qui comparent les régimes combinant deux médicaments aux régimes combinant trois médicaments devraient avoir comme paramètre mixte la survie globale. Toutefois, ce n'est malheureusement pas souvent le cas puisque la taille de l'échantillon nécessaire est trop importante. Des décisions sont par la suite souvent prises en fonction des préjugés sous-jacents d'un individu dans le débat guérison vs contrôle.

Autogreffe de cellules souches (AGCS)

La question la plus importante pour les patients atteints d'un myélome est de déterminer si l'AGCS comme traitement initial est toujours nécessaire vu l'existence de plusieurs nouveaux médicaments anti-myélome actifs. L'AGCS est exceptionnellement sûre et peut être effectuée comme traitement ambulatoire chez 40 p. cent des patients. (43) Elle améliore les taux de RC et prolonge la survie globale médiane d'environ 12 mois. (5,7,44,45) Étant donné les résultats prometteurs obtenus après une seule AGCS, la possibilité d'une double AGCS(tandem) a fait l'objet d'une étude. Dans le cadre de cette étude, des patients ont subi une seconde AGCS peu de temps après la convalescence suivant la première procédure. (6,46) En France, un essai aléatoire a permis de constater de meilleurs taux de survie chez les récipiendaires d'une double AGCS comparativement à ceux ayant subi une seule AGCS. (47) En incorporant de nouveaux agents chimiothérapeutiques actifs parallèlement à une AGCS, il est possible d'obtenir des taux remarquablement élevés de RC, de survie sans progression et de survie. Si l'objectif est la guérison, l'AGCS parallèlement à l'usage de nouveaux agents chimiothérapeutiques avant, durant et après la greffe est le régime thérapeutique idéal. (48)

Cependant, d'importants résultats peuvent être obtenus grâce à une stratégie de médication orale de longue durée et ce, tout en considérant la préférence du patient quant au moment (aussitôt que possible ou au moment de la rechute) et au nombre (1 ou 2) de greffes. (49) Si l'objectif est le contrôle de la maladie, il est souhaitable d'avoir un algorithme de traitement qui tient compte des besoins, objectifs et attitudes du patient face à la survie globale ou la qualité de vie. Les médecins qui choisissent cette approche s'appuient sur les données justificatives de trois essais aléatoires démontrant que le taux de survie est similaire peu importe si l'AGCS est effectuée plus tôt (immédiatement après le traitement d'induction) ou plus tard (au moment de la première rechute), (32,50,51) et sur des essais qui n'ont pas démontré un avantage clair de survie globale à la suite d'une double AGCS. (52-54) Les médecins qui préfèrent cette approche utilisent également comme preuve à l'appui un essai aléatoire effectué en Espagne, lors duquel les patients qui ont répondu au traitement d'induction ont obtenu des taux de survie globale et de survie sans progression similaires suite à une AGCS ou une chimiothérapie continue, (55) suggérant que les patients dont la maladie est réfractaire au traitement d'induction bénéficient le plus d'une AGCS. (56,57)

L'allogreffe

Seul un infime pourcentage des patients atteints d'un myélome répond aux critères d'admissibilité d'une allogreffe: âge approprié, disponibilité d'un antigène leucocytaire humain d'un donneur compatible de la même famille, et fonction adéquate des organes. (58) Le taux élevé de mortalité liée au traitement, principalement lié à la réaction du greffon contre l'hôte, a rendu l'allogreffe traditionnelle inacceptable pour la plupart des patients atteints d'un myélome même s'il s'agit de la seule approche curative potentielle. Plusieurs essais ont récemment été effectués en procédant d'abord à une AGCS suivie d'une AGCS à intensité réduite (non myéloablative ou mini allogreffe). (59) Les principales inquiétudes découlant de cette approche sont un taux de mortalité et de morbidité précoce relativement élevé; la mortalité liée au traitement est d'environ 15 p. cent, et le risque de réaction aiguë et chronique du greffon contre l'hôte est élevé. Des essais cliniques supplémentaires ont abouti à des résultats contradictoires. (60,61) Pour ceux qui préfèrent une approche curative, les données disponibles et le potentiel de guérison sont suffisants pour justifier ce traitement hors d'un contexte clinique chez les patients à risque élevé. Cependant, cette forme de traitement ne peut être justifiée hors d'un contexte clinique pour les autres patients jusqu'à ce que des données supplémentaires soient disponibles.

Guérison vs contrôle?

Le débat guérison vs contrôle alimente la question du traitement de la maladie latente (asymptomatique), de la durée du traitement, du choix des médicaments, et de plusieurs autres décisions sur le plan clinique en présence d'un myélome. Il a également un effet important sur l'interprétation des résultats des études et sur l'approche envers les soins aux patients atteints d'un myélome.

Doit-on parler de guérison ou de contrôle pour un myélome? Il est important d'explorer les deux stratégies simultanément lors de l'élaboration et de la réalisation d'essais cliniques. Certains patients souhaitent une approche potentiellement curative et sont peu préoccupés par le risque d'effets indésirables, alors que d'autres croient que la qualité de vie est plus importante que la survie globale et sont réticents à risquer leur qualité de vie pour une guérison possible. Il est important d'effectuer des essais cliniques afin de répondre aux besoins des deux types de patients. Par exemple, le groupe du myélome de la Clinique Mayo a actuellement recours à de la lénalidomide en monothérapie comme traitement initial pour le myélome avec l'ajout de médicaments additionnels au besoin, en mettant l'accent sur la qualité de vie et le contrôle de la maladie. Dans un même temps, nous étudions un traitement combinant plusieurs médicaments avec quatre agents actifs et espérons développer un schéma curatif «CHOP (cyclophosphamide-hydroxydaunomycin [doxorubicine]-vincristine [Oncovin]-prednisone)» pour le myélome; le schéma CHOP a été utilisé avec succès pour guérir le lymphome à grandes cellules. Heureusement, plusieurs centres ont développé une sélection d'essais similaires misant sur les deux options.

Hors d'un contexte clinique, je préfère le contrôle de la maladie comme objectif de traitement sauf chez les patients à risque élevé pour qui une approche agressive pour atteindre une RC est la seule voie vers une survie prolongée. (62-65) Le contrôle de la maladie sous-entend l'atteinte d'une très bonne réponse partielle (maladie résiduelle minime) plutôt que d'une RC; choix d'un traitement limité et moins intense au départ suivi d'approches plus agressives au besoin (approche séquentielle); permettre aux patients de déterminer le moment et le nombre de greffes (choix du patient); et éviter l'allogreffe. Même si la guérison est l'objectif ultime à long terme de notre recherche, des données supplémentaires découlant d'essais aléatoires sont nécessaires avant d'avoir recours à un

traitement très intensif qui s'avère plus toxique et peu enclin à mener à une guérison hors d'un contexte clinique. Sur ce seul point, les adeptes de la guérison et du contrôle peuvent s'entendre.

RÉFÉRENCES

1. Sirohi B, Powles R. International myeloma grand round. *LancetOncol*. 2001;2(9):571-579.
2. Mehta J, Singhal S. High-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation in myeloma patients under the age of 65 years. *Bone Marrow Transplant*. 2007 Dec;40(12):1101-1114. Epub 2007 Aug 6.
3. Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al; International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma [published corrections appear in *Leukemia*. 2006;20(12):2220 and 2007;21 (5):1134]. *Leukemia*. 2006 Sep;20(9):1467-1473. Epub 2006 Jul 20.
4. Anderson KC, Kyle RA, Rajkumar SV, Stewart AK, Weber D, Richardson P. ASH/FDA Panel on Clinical Endpoints in Multiple Myeloma Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. *Leukemia*. 2008 Feb;22(2):231-239. Epub 2007 Nov 1.
5. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al; Intergroupe Français du Myelome. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 1996;335 (2):91-97.
6. Barlogie B, Jagannath S, Vesole DH, et al. Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previouslyuntreated multiple myeloma. *Blood*. 1997;89(3):789-793.
7. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al; Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003;348(19):1875-1883.
8. Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. Mayo Clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(8):1047-1053.
9. Durie BG. Use of bisphosphonates in multiple myeloma: IMWG response to Mayo Clinic consensus statement [letter]. *Mayo Clin Proc*. 2007; 82(4):516-517.
10. Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma [published correction appears in *N Engl J Med*. 2000;342(5):364]. *N Engl J Med*. 1999;341(21):1565-1571.
11. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med*. 2003;348:2609-2617.
12. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al; Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions (APEX) Investigators. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2005;352(24):2487-2498.
13. Cavo M. Proteasome inhibitor bortezomib for the treatment of multiple myeloma. *Leukemia*. 2006 Aug;20(8):1341-1352. Epub 2006 Jun 29.
14. Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood*. 2005 Dec 15;106(13):4050-4053. Epub 2005 Aug 23.
15. Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS, et al. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*. 2006 Nov 15;108(10):3458-3464. Epub 2006 Jul 13.
16. Hussein MA, Baz R, Srkalovic G, et al. Phase 2 study of pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, reduced schedule dexamethasone and thalidomide (DVd-T) in newly diagnosed and relapsed/refractory multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(7):889-895.

17. Dispenzieri A, Rajkumar SV, Gertz MA, et al. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy (mSMART): consensus statement. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(3):323-341.
18. Lacy MQ. Multiple myeloma: new options, new challenges [editorial]. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(7):877-879.
19. Lonial S. Designing risk-adapted therapy for multiple myeloma: the Mayo perspective [editorial]. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(3):279-281.
20. Adjei AA, Rajkumar SV, Tefferi A. Cancer symposium for the practitioner: introduction to solid tumors. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(1):107-109.
21. Tefferi A, Elliott MA, Pardanani A. Atypical myeloproliferative disorders: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(4):553-563.
22. Quintas-Cardama A, Cortes JE. Chronic myeloid leukemia: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(7):973-988.
23. Steensma DP, Bennett JM. The myelodysplastic syndromes: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(1):104-130.
24. Yee KWL, O'Brien SM. Chronic lymphocytic leukemia: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(8):1105-1129.
25. Mauro MJ, Maziarz RT. Stem cell transplantation in patients with chronic myelogenous leukemia: when should it be used? *Mayo Clin Proc.* 2006;81(3):404-416.
26. Wolanskyj AP, Schwager SM, McClure RF, Larson DR, Tefferi A. Essential thrombocythemia beyond the first decade: life expectancy, long-term complication rates, and prognostic factors. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(2):159-166.
27. Aletti GD, Gallenberg MM, Cliby WA, Jatoi A, Hartmann LC. Current management strategies for ovarian cancer. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(6):751-770.
28. Steensma DP, Tefferi A. Anemia in the elderly: how should we define it, when does it matter, and what can be done? *Mayo Clin Proc.* 2007;82(8):958-966.
29. Rajkumar SV, Hayman SR. Controversies surrounding the initial treatment of multiple myeloma. In: Govindan R, Curzio J. eds. *ASCO Educational Book*. Alexandria, VA: ASCO Publications; 2008:369-374.
30. Facon T, Mary JY, Hulin C, et al; Intergroupe Francophone du Myélome 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;370(9594):1209-1218.
31. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, et al. 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):2434-2441. Epub 2007 May 7.
32. Fermand JP, Ravaud P, Chevret S, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood.* 1998;92(9):3131-3136.
33. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2006;354(10):1021-1030.
34. Landgren O, Katzmann JA, Hsing AW, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance among men in Ghana. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(12):1468-1473.
35. Iwanaga M, Tagawa M, Tsukasaki K, Kamihira S, Tomonaga M. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: study of 52,802 persons in Nagasaki City, Japan. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(12):1474-1479.

36. Rajkumar SV, Dispenzieri A, Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance, Waldenström macroglobulinemia, AL amyloidosis, and related plasma cell disorders: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(5):693-703.
37. Zhan F, Sawyer J, Tricot G. The role of cytogenetics in myeloma [editorial]. *Leukemia.* 2006;20(9):1484-1486.
38. Chiecchio L, Protheroe RKM, Ibrahim AH, et al. Deletion of chromosome 13 detected by conventional cytogenetics is a critical prognostic factor in myeloma. *Leukemia.* 2006 Sep;20(9):1610-1617. Epub 2006 Jul 6.
39. Gutierrez NC, Castellanos MV, Martin ML, et al; GEM/PETHEMA Spanish Group Prognostic and biological implications of genetic abnormalities in multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: t(4;14) is the most relevant adverse prognostic factor, whereas RB deletion as a unique abnormality is not associated with adverse prognosis. *Leukemia.* 2007 Jan;21(1):143-150. Epub 2006 Oct 5.
40. Chng WJ, Santana-Davila R, Van Wier SA, et al. Prognostic factors for hyperdiploid-myeloma: effects of chromosome 13 deletions and IgH translocations. *Leukemia.* 2006;20(5):807-813.
41. Stewart AK, Bergsagel PL, Greipp PR, et al. A practical guide to defining high-risk myeloma for clinical trials, patient counseling and choice of therapy. *Leukemia.* 2007 Mar;21(3):529-534. Epub 2007 Jan 18.
42. Haessler J, Shaughnessy JD Jr, Zhan F, et al. Benefit of complete response in multiple myeloma limited to high-risk subgroup identified by gene expression profiling. *Clin Cancer Res.* 2007;13(23):7073-7079.
43. Gertz MA, Ansell SM, Dingli D, et al. Autologous stem cell transplant in 716 patients with multiple myeloma: low treatment related mortality, feasibility of outpatient transplant, and effect of a multidisciplinary quality initiative. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(10):1131-1135.
44. Bladé J, Vesole DH, Gertz M. Transplantation for multiple myeloma: who, when, how often? *Blood.* 2003;102(10):3469-3477.
45. Kumar A, Loughran T, Alsina M, Durie BG, Djulbegovic B. Management of multiple myeloma: a systematic review and critical appraisal of published studies. *Lancet Oncol.* 2003;4(5):293-304.
46. Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, et al. Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 1999;93(1):55-65.
47. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Double autologous transplantation improves survival of multiple myeloma patients: final analysis of a prospective randomized study of the "Intergroupe Francophone du Myelome" (IFM 94) [abstract 7]. *Blood.* 2002;100:5a-6a.
48. Mihelic R, Kaufman JL, Lonial S. Maintenance therapy in multiple myeloma. *Leukemia.* 2007 Jun;21(6):1150-1157. Epub 2007 Mar 8.
49. Lacy MQ, Gertz MA, Dispenzieri AA, et al. Long-term results of response to therapy, time to progression, and survival with lenalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(10):1179-1184.
50. Facon T, Mary JY, Harousseau JL, et al. Front-line or rescue autologous bone marrow transplantation (ABMT) following a first course of high dose melphalan (HDM) in multiple myeloma (MM): preliminary results of a prospective randomized trial (CIAM protocol) [abstract 2729]. *Blood.* 1996;88 (suppl 1, pt 1):685a.
51. Barlogie B, Kyle R, Anderson K, et al. Comparable survival in multiple myeloma (MM) with high dose therapy (HDT) employing MEL 140 mg/m² + TBI 12 Gy autotransplants versus standard dose therapy with VBMCP and no benefit from interferon (IFN) maintenance: results of Intergroup Trial S9321 [abstract A-135]. *Blood.* 2003;102(11):42a.
52. Cavo M, Cellini C, Zamagni E, et al. Superiority of double over single autologous stem cell transplantation as first-line therapy for multiple myeloma [abstract A536]. *Blood.* 2004;104:155a.

53. Fermand JP, Alberti C, Marolleau JP. Single versus tandem high dose therapy (HDT) supported with autologous blood stem cell (ABSC) transplantation using unselected or CD34-enriched ABSC: results of a two by two designed randomized trial in 230 young patients with multiple myeloma (MM) [abstract P10.2.2]. *Hematol J.* 2003;4(suppl 1):S59.
54. Goldschmidt H. Single vs. tandem autologous transplantation in multiple myeloma: the GMMG experience [abstract]. *Hematol J.* 2003;4(suppl 1):S61.
55. Bladé J, Sureda A, Ribera JM, et al. High-dose therapy autotransplantation/intensification versus continued conventional chemotherapy in multiple myeloma patients responding to initial chemotherapy: definitive results from PETHEMA after a median follow-up of 66 months [abstract 137]. *Blood.* 2003;102(11, pt 1):42a-43a.
56. Rajkumar SV, Fonseca R, Lacy MQ, et al. Autologous stem cell transplantation for relapsed and primary refractory myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 1999;23(12):1267-1272.
57. Bladé J, Esteve J. Treatment approaches for relapsing and refractory multiple myeloma. *Acta Oncol.* 2000;39(7):843-847.
58. Bensinger WI. The current status of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Leukemia.* 2006 Oct; 20(10):1683-1689. Epub 2006 Aug 3.
59. Crawley C, Lalancette M, Szydlo R, et al; Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT. Outcomes for reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT. *Blood.* 2005 Jun 1;105(11):4532-4539. Epub 2005 Feb 24.
60. Garban F, Attal M, Michallet M, 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):3474-3480. Epub 2006 Jan 5.
61. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med.* 2007;356(11):1110-1120.
62. Haessler J, Shaughnessy JD Jr, Zhan F, et al. Benefit of complete response in multiple myeloma limited to high-risk subgroup identified by gene expression profiling. *Clin Cancer Res.* 2007;13(23):7073-7079.
63. Jagannath S, Richardson PG, Sonneveld P, et al. Bortezomib appears to overcome the poor prognosis conferred by chromosome 13 deletion in phase 2 and 3 trials. *Leukemia.* 2007 Jan;21(1):151-157. Epub 2006 Nov 9.
64. Sagaster V, Ludwig H, Kaufmann H, et al. Bortezomib in relapsed multiple myeloma: response rates and duration of response are independent of a chromosome 13q-deletion. *Leukemia.* 2007 Jan;21(1):164-168. Epub 2006 Nov 9.
65. Moreau P, Attal M, Garban F, et al; SAKK; IFM Group. Heterogeneity of t(4;14) in multiple myeloma: long-term follow-up of 100 cases treated with tandem transplantation in IFM99 trials. *Leukemia.* 2007 Sep;21(9):2020-2024. Epub 2007 Jul 12