



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Universitat Autònoma de Barcelona

Facultad de Medicina

Departament de Medicina

Programa de Doctorat en Medicina

**Quimioterapia a altas dosis y trasplante
autólogo de progenitores hematopoyéticos en
pacientes con mieloma múltiple. Evaluación
de busulfán intravenoso y melfalán como
régimen de acondicionamiento**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Margarita Blanes Company

Dirigida por:

Prof. Javier de la Rubia Comos

Tutorizada por:

Prof. Francesc Bosch Albareda

JAVIER de la RUBIA COMOS, Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Universidad Católica de Valencia,

FRANCESC BOSCH ALBAREDA, Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona,

CERTIFICA:

Que la tesis doctoral titulada: “QUIMIOTERAPIA A ALTAS DOSIS Y TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE. EVALUACIÓN DE BUSULFÁN INTRAVENOSO Y MELFALÁN COMO RÉGIMEN DE ACONDICIONAMIENTO”, ha sido realizada bajo mi dirección por **Margarita Blanes Company**, Licenciada en Medicina y Cirugía, y reúne a mi juicio condiciones suficientes para su presentación y defensa ante el tribunal correspondiente para optar al grado de **Doctor**.

Fdo.: Prof. Javier de la Rubia Comos

Fdo.: Prof. Francesc Bosch Albareda

Fdo. Margarita Blanes Company

Barcelona, Julio de 2016

AGRADECIMIENTOS

Al director de esta Tesis, el Prof. Javier de la Rubia, por su generosidad y su ayuda constante, por su paciencia en enseñarme, por fomentar en mí el espíritu crítico y el entusiasmo en el trabajo tan importantes en nuestra profesión, y por supuesto, por animarme e instruirme con su ejemplo en el día a día.

Al tutor de esta Tesis, el Prof. Francesc Bosch, por ayudarme en este proyecto.

A Dr. Ignacio Lorenzo, al Prof. Miquel Rutllant y a Luis Benlloch por echarme una mano siempre que la he necesitado.

A todos los compañeros que han constituido el Servicio de Hematología del Hospital la Fe durante mi formación por todos los granitos de arena que aportaron cada uno de ellos para convertirme en la hematóloga que actualmente soy.

A todos los hematólogos y *data managers* del Grupo Español de Mieloma que han colaborado en el registro de datos de los pacientes con mieloma múltiple, sin cuya colaboración este proyecto de Tesis no hubiera sido posible.

A mi hermana María, por su ayuda y apoyo incondicional.

Y muy especialmente a Germán y nuestros retoños, por ser la fuente de mi energía y felicidad.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	3
ÍNDICE	8
1. INTRODUCCIÓN	14
1.1. Generalidades sobre el mieloma múltiple.....	15
1.1.1. Definición de mieloma múltiple, mieloma múltiple asintomático y gammapatía de significado incierto	15
1.1.2. Aspectos epidemiológicos	17
1.2. TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE.....	17
1.2.1. Reseña histórica de la evolución del tratamiento	17
1.2.2. La importancia de alcanzar una respuesta completa.....	20
1.2.3. Evolución histórica del TAPH en mieloma múltiple.....	23
1.2.4. Regímenes de acondicionamiento	28
2. HIPÓTESIS	37
3. OBJETIVOS.....	39
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	41
4.1. PRIMER ARTÍCULO.	42
4.1.1. Pacientes.....	42
4.1.2. Tratamiento de inducción previo al TAPH.....	43
4.1.3. Movilización y recolección de progenitores hematopoyéticos.....	44
4.1.4. Régimen de acondicionamiento	44
4.1.5. Evaluación de toxicidad	44
4.1.6. Tratamiento de soporte.....	44
4.1.7. Tratamiento de mantenimiento	45
4.1.8. Definiciones	45

4.1.9. Análisis estadístico.....	45
4.2. SEGUNDO ARTÍCULO.....	46
4.2.1. Pacientes.....	46
4.2.2. Trasplante autólogo.....	47
4.2.3. Tratamiento de mantenimiento	48
4.2.4. Definiciones	48
4.2.5. Análisis estadístico.....	48
4.3. TERCER ARTÍCULO	49
4.3.1. Pacientes.....	49
4.3.2. Tratamiento de inducción previo al trasplante autólogo.....	49
4.3.3. Trasplante autólogo.....	50
4.3.4. Definiciones	50
4.3.5. Análisis estadístico.....	50
5. RESULTADOS.....	51
5.1. PRIMER ARTÍCULO	52
5.2. SEGUNDO ARTÍCULO.....	60
5.3. TERCER ARTÍCULO	67
6. RESULTADOS GLOBALES DE LOS ESTUDIOS Y DISCUSIÓN	73
7. CONCLUSIONES.....	86
8. ANEXOS.....	88
8.1. Anexo 1. Valoración de la toxicidad relacionada con el TAPH	89
8.2. Anexo 2. Artículo.....	90
9. BIBLIOGRAFÍA	100

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

BCNU	Carmustina
BU	Busulfán
BUCY	Busulfán, ciclofosfamida
BUMEL	Busulfán, melfalán
Bz	Bortezomib
BzMEL	Bortezomib, melfalán
CBV	Ciclofosfamida, carmustina, etopósido
CFM	Citometría de flujo multiparamétrica
CLL	Cadenas ligeras libres
cRC	Casi remisión completa
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ERM	Enfermedad residual mínima
EVOH	Enfermedad venooclusiva hepática
FISH	Hibridación <i>in situ</i> fluorescente
GEM	Grupo Español de Mieloma
G-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos
GMSI	Gammapatía monoclonal de significado incierto
ICT	Irradiación corporal total
IF	Inmunofijación
IFM	<i>Intergroupe Francophone du Myélome</i>

Ig	Inmunoglobulinas
IMiDs	Inmunomoduladores
INF- α	Interferon alfa
iv	Vía intravenosa
Lena-dex	Lenalidomida, dexametasona
MBRP	Muy buena respuesta parcial
MEL	Melfalán
MM	Mieloma múltiple
MO	Médula ósea
MP	Melfalán, prednisona
MRT	Mortalidad relacionada con el tratamiento
PH	Progenitores hematopoyéticos
RAN	Recuento absoluto de neutrófilos
RC	Respuesta completa
RG	Respuesta global
RP	Respuesta parcial
RVD	Lenalidomida, bortezomib, dexametasona
SG	Supervivencia global
SLE	Supervivencia libre de evento
SLP	Supervivencia libre de progresión
TAPH	Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

THP	Tiempo hasta la progresión
VAD	Vincristina, adriamicina, dexametasona
VBMCP/VBAD	Vincristina, BCNU, melfalán, ciclofosfamida, prednisona/vincristina, BCNU, adriamicina, dexametasona
VD	Bortezomib, dexametasona
vo	Vía oral

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Generalidades sobre el mieloma múltiple

1.1.1. *Definición de mieloma múltiple, mieloma múltiple asintomático y gammapatía de significado incierto*

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células B caracterizada por un cúmulo incontrolado de células plasmáticas clonales en médula ósea, que segregan una inmunoglobulina monoclonal en suero, orina, o ambos, presente en todos los subtipos de mieloma excepto en el MM no secretor.⁽¹⁾ La infiltración medular por células plasmáticas en el MM es $\geq 10\%$. La enfermedad típicamente viene precedida de un cuadro caracterizado por un incremento de una proteína monoclonal en suero y/o en orina pero sin evidencia de daño orgánico (gammapatía monoclonal de significado incierto [GMSI]), con un infiltrado por células plasmáticas en médula ósea $< 10\%$ y que no requiere terapia alguna. Esta GMSI puede evolucionar directamente a la forma sintomática de MM por una serie compleja de eventos genéticos y cambios en el microambiente medular o ir precedida de un cuadro intermedio denominado MM asintomático en el que se cumplen los criterios diagnósticos ya mencionados del MM pero sin síntomas clínicos. Esta fase intermedia de MM asintomático tampoco requiere tratamiento. Cuando la proliferación plasmocelular da lugar a sintomatología se considera que el paciente presenta un MM sintomático y se requiere el inicio de un tratamiento específico. Los síntomas más importantes indicativos de la necesidad de iniciar terapia en un paciente con MM son los incluidos en el acrónimo CRAB (*hypercalcaemia, renal failure, anemia, and bone lesions*). Recientemente se han actualizado los criterios diagnósticos de MM sintomático y, por tanto, subsidiario de recibir tratamiento específico, incluyendo aquellos pacientes que no presentan síntomas CRAB pero sí al menos uno de los tres criterios que predicen un alto riesgo a desarrollar daño orgánico en un corto periodo de tiempo (Tabla 1).^(2,3)

Tabla 1. Criterios diagnósticos actuales de gammapatía monoclonal de significado incierto, mieloma múltiple asintomático y mieloma múltiple.

Entidad	Definición
GMSI no IgM	<ul style="list-style-type: none"> Se han de cumplir los 3 criterios: · Componente monoclonal sérico <30 g/L · Infiltración de médula ósea por células plasmáticas clonales <10% y · Ausencia de daño orgánico que pueda ser atribuido a una discrasia plasmocelular
GMSI IgM	<ul style="list-style-type: none"> Se han de cumplir los 3 criterios: · Componente monoclonal sérico IgM <30 g/L · Infiltración de médula ósea por linfoplasmocitos <10% · No evidencia de anemia, síndrome constitucional, hiperviscosidad, adenopatías, hepatoesplenomegalia, u otro daño orgánico que pueda ser atribuido a un síndrome linfoproliferativo
GMSI de cadena ligera	<ul style="list-style-type: none"> Se han de cumplir todos los siguientes criterios: · Ratio de cadenas ligeras libres (CLL) en suero alterado (<0,26 ó >1,65) · Incremento correspondiente de la CLL involucrada (si la ratio kappa/lambda >1,65; aumento de la CLL kappa, si la ratio kappa/lambda <0,26; aumento de la CLL lambda) · Ausencia de cadena pesada de la Ig en la inmunofijación · Ausencia de daño orgánico que pueda ser atribuido a una discrasia plasmocelular · Infiltración de médula ósea por células plasmáticas clonales <10% · Componente monoclonal en orina <500 mg/24h
Mieloma múltiple asintomático (quiescente)	<ul style="list-style-type: none"> Se han de cumplir los 2 criterios: · Componente monoclonal en suero (IgG o IgA) ≥30 g/L o una proteinuria ≥500 mg/24 horas y/o una infiltración por células plasmáticas clonales 10-60% · Ausencia de daño orgánico que pueda ser atribuido a una discrasia plasmocelular (eventos que definen MM o amiloidosis)
Mieloma múltiple	<ul style="list-style-type: none"> Infiltración de médula ósea por células plasmáticas clonales ≥10% o un plasmocitoma y 1 o más de los siguientes criterios que definen mieloma* · Eventos clínicos que producen daño orgánico y están en relación con la proliferación de células plasmáticas · Hipercalcemia: calcio >1 mg/dl por encima del nivel alto de la normalidad o >11 mg/dl · Insuficiencia renal: aclaramiento de creatinina <40 mL/min o creatinina >2 mg/dl · Anemia: hemoglobina >20g/L por debajo del límite bajo de la normalidad o <100g/L · Lesiones óseas: 1 o más lesiones osteolíticas en la radiografía convencional, TC, o PET-TC · Uno o más de los siguientes hallazgos de malignidad (en ausencia de daño orgánico predicen un riesgo muy alto de desarrollarlo) <ul style="list-style-type: none"> · Infiltración por células plasmáticas clonales ≥60% · Ratio de cadenas ligeras libres en suero afectada/no afectada ≥100 · Más de 1 lesión focal (≥5 mm) en RMN

Abreviaturas: CLL: cadenas ligeras libres; Ig: inmunoglobulina; GMSI: gammapatía monoclonal de significado incierto.

*En la última actualización de la definición de MM las infecciones de repetición, síndrome de hiperviscosidad y la clínica de amiloidosis han dejado de ser un criterio de MM.

1.1.2. *Aspectos epidemiológicos*

El MM constituye el 1% de todas las neoplasias y el 10% de las neoplasias hematológicas, siendo la segunda neoplasia hematológica más frecuente. Los datos procedentes de distintos registros europeos, norteamericanos o de otros países desarrollados indican tasas de incidencia ajustadas a los estándares de edad entre 2,5 y 5,7 por 100.000 habitantes y año. En cuanto a los datos de España, la tasa de incidencia ajustada a la edad es de 3,1 pacientes por 100.000 habitantes y año. Existen diferencias en las tasas estandarizadas a la edad entre distintas etnias que varía desde 3,9/100.000 en la población asiática frente a 12,7/100.000 en los afroamericanos.^(4,5) Su incidencia aumenta con la edad, siendo la mediana de edad al diagnóstico de 70 años y aproximadamente el 35% de los pacientes son menores de 65 años.⁽⁶⁾ La supervivencia global (SG) media de estos pacientes ha mejorado sustancialmente en los últimos 30 años, particularmente en los más jóvenes.⁽⁷⁾ Sin embargo, sigue considerándose una neoplasia incurable. Todos estos datos indican que el MM plantea un problema de salud global importante.

1.2. TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE

1.2.1. *Reseña histórica de la evolución del tratamiento*

El tratamiento del MM ha evolucionado considerablemente en el último medio siglo y, de forma especial, en las últimas décadas. Con el empleo de los fármacos alquilantes como el melfalán y la ciclofosfamida a principios de los años 60 del siglo pasado, la mediana de supervivencia de los pacientes con MM se duplicó, pasando de 10 a 23 meses aproximadamente.⁽⁸⁻¹⁰⁾ Por otro lado, fue también a principios de los años 60 cuando se demostró la importante actividad anti mieloma de los glucocorticoides en el tratamiento de estos pacientes.⁽¹¹⁾ El régimen clásico que combinaba melfalán y prednisona (MP) se consolidó a partir de un ensayo aleatorizado llevado a cabo por Alexanian y colaboradores, que incluyó 183 pacientes y, que demostró una supervivencia seis meses más prolongada frente a melfalán en monoterapia.⁽¹²⁾ Posteriormente, en los numerosos ensayos clínicos realizados en las décadas de los 70 y 80, MP constituyó el tratamiento estándar de primera línea para los pacientes con MM, proporcionando una tasa de supervivencia a los 3 años en torno

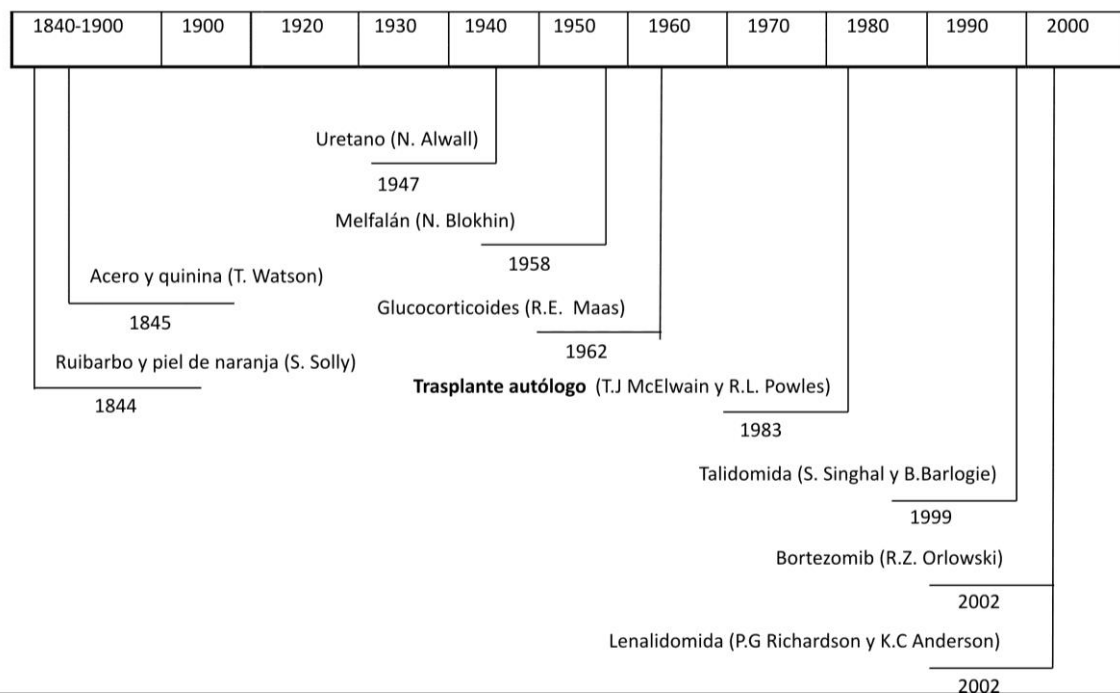
al 40%.⁽¹⁰⁾ Desde mediados de los años 70 en un intento de mejorar estos resultados, se introdujeron los regímenes de poliquimioterapia que combinaban fármacos como la carmustina (BCNU), ciclofosfamida, vincristina, melfalán y glucocorticoides que se compararon frente a MP en diferentes ensayos.⁽¹³⁻¹⁵⁾

En estos primeros años, el tratamiento de primera línea era similar para la práctica totalidad de los pacientes, independientemente de sus características clínicas. Con la introducción del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH), se empezó a adoptar una aproximación terapéutica diferente en función de determinadas variables biológicas y clínicas, como las comorbilidades, el estado general del paciente y su edad. Así, los pacientes se dividieron en función de si se consideraban candidatos o no a recibir TAPH. En este último caso, MP se convirtió en la terapia de inducción habitual mientras que para los pacientes más jóvenes y, en paralelo al desarrollo del TAPH, se diseñaron nuevos esquemas de quimioterapia de inducción. Entre estos nuevos esquemas destacaban la combinación de vincristina, adriamicina y dexametasona (VAD), la asociación de ciclofosfamida y dexametasona y distintos regímenes de poliquimioterapia^(16,17) como el que alternaba ciclos basados en agentes alquilantes (vincristina, BCNU, melfalán, ciclofosfamida, prednisona; [VBMCP]) con otros basados en altas dosis de dexametasona (vincristina, BCNU, doxorubicina, dexametasona [VBAD]) muy utilizado en España.⁽¹⁸⁾ Sin embargo, un meta análisis realizado a finales de los años 90 en el que se incluyeron más de 6.000 pacientes de 27 ensayos realizados entre principios de los 70 y finales de los 80, demostró que la poliquimioterapia no tenía ventajas claras sobre MP.⁽¹⁵⁾ El principal avance desde el punto de vista terapéutico en este periodo fue la demostración de la utilidad de las dosis altas de quimioterapia seguido de un TAPH en el subgrupo de pacientes jóvenes.⁽¹⁹⁾

Las perspectivas para los pacientes con MM han mejorado sustancialmente en los últimos 10-15 años gracias a la disponibilidad de fármacos con mecanismos de acción nuevos y diferentes a los de la quimioterapia convencional. Entre estos nuevos agentes destacan los inmunomoduladores (IMiDs) como la talidomida y, más recientemente, la lenalidomida y los inhibidores del proteosoma como el bortezomib (Bz). En conjunto, estos fármacos han permitido el diseño de esquemas terapéuticos

innovadores, más eficaces y mejor tolerados que la quimioterapia clásica, lo que ha supuesto mayor número y calidad de las repuestas alcanzadas, una mayor duración de las mismas y, en última instancia, una mejoría significativa de la supervivencia de los pacientes.^(7,20,21) La Figura 1 muestra la evolución del tratamiento del MM desde mediados del siglo XIX hasta la primera década del siglo XXI (imagen adaptada de Kyle RA. & Rajkumar SV, 2008).⁽²²⁾

Figura 1. Evolución del tratamiento del mieloma múltiple desde 1840 hasta la actualidad.



Paralelamente junto con los avances terapéuticos señalados, ha tenido lugar un desarrollo notable de la investigación biológica que ha permitido un mayor conocimiento y comprensión de la patogenia del MM. En la actualidad sabemos que nos enfrentamos a una enfermedad muy heterogénea, característica que supone un desafío para conseguir el control de la enfermedad.⁽¹⁰⁾ En los últimos años, buena parte del esfuerzo de la investigación en el campo del MM se ha centrado en mejorar la calidad de la medición de la respuesta y en la definición de nuevos criterios de respuesta, la investigación de esquemas de inducción más eficaces, y el diseño de la estrategia terapéutica según diferentes factores de riesgo, especialmente

citogenéticos. Estas investigaciones han cambiado la aproximación terapéutica global del paciente con MM de nuevo diagnóstico. En el caso concreto de los pacientes más jóvenes (hasta los 65-70 años de edad), se ha pasado de una terapia prácticamente uniforme que generalmente incluía un tratamiento de inducción seguido de TAPH hasta las aproximaciones actuales mucho más heterogéneas. Así, el tratamiento actual de primera línea en el paciente joven con MM incluye una inducción con un esquema habitualmente de tres fármacos seguida de diferentes tratamientos de consolidación (con o sin TAPH) y mantenimiento de intensidad y duración muy variables.⁽¹⁰⁾

1.2.2. *La importancia de alcanzar una respuesta completa*

A lo largo de los años se ha ido disponiendo de distintas clasificaciones para medir la respuesta del MM al tratamiento. Estas herramientas nos han permitido por un lado, refinar el concepto y calidad de respuesta, y, por otro, unificar criterios para lograr una mejor correlación clínico-biológica e intentar ir respondiendo a la necesidad de medir de forma más sensible la enfermedad residual tras finalizar las distintas etapas del tratamiento. La Tabla 2 muestra las clasificaciones recientes más comúnmente utilizadas.^(23,24)

En la actualidad, hay suficiente evidencia para afirmar que, de forma general, alcanzar una respuesta completa (RC) se asocia a una supervivencia libre de progresión (SLP) más prolongada y en algunos casos una SG superior que no lograrla.^(21,25) Así mismo, el grupo de Arkansas demostró que los pacientes que alcanzan una RC pero la pierden precozmente tienen una evolución peor que los pacientes que mantienen la RC en el tiempo e incluso que aquellos que no logran una RC en ningún momento.^(26,27)

La explicación más plausible del porqué unos pacientes con RC la mantienen en el tiempo y otros, la pierden precozmente, podría ser por la persistencia de algún tipo de enfermedad residual en estos últimos. Esta hipótesis, sin embargo, era difícil de demostrar dada la ausencia de técnicas con capacidad de detección de concentraciones de enfermedad por debajo de la sensibilidad de las técnicas serológicas entonces disponibles. En la última década el hecho de disponer de tratamientos cada vez más efectivos ha ido en paralelo al desarrollo de técnicas de laboratorio más sensibles de medición de enfermedad residual mínima (ERM) como la citometría de flujo multiparamétrica (CFM) o la biología molecular, capaces de medir

concentraciones de enfermedad muy inferiores a las detectadas con las técnicas convencionales. La incorporación de esta tecnología a la medición de la respuesta en los pacientes con MM ha permitido la definición de nuevos criterios de respuesta de mayor calidad como la RC inmunofenotípica o molecular. Numerosos trabajos en este campo,^(28,29) entre los que destacan de forma especial los desarrollados por el Grupo Español de Mieloma (GEM) indican claramente que el alcanzar una RC medida por CFM o por biología molecular se correlaciona con mejores resultados a largo plazo.⁽²⁸⁾

Sin perder de vista la heterogeneidad de esta enfermedad y la notable variabilidad en la supervivencia condicionada no sólo por el grado de respuesta al tratamiento, sino también por otros factores pronósticos, maximizar la calidad de la respuesta es uno de los principales objetivos del tratamiento y es un paso crucial para garantizar una SLP y una SG prolongadas.⁽³⁰⁾ Precisamente, en este aspecto, se ha demostrado que el TAPH es una de las herramientas fundamental para lograr este objetivo.

Tabla 2: Criterios de respuesta y progresión de mieloma múltiple (EBMT 1998, IMWG 2006)^(23,24)

Tipos de respuesta/progresión		Criterios según EBMT 1998	Criterios según IMWG 2006 ^f
Respuesta completa estricta (Rce)		No contemplada	Se han de cumplir los criterios que definen una RC según esta clasificación y además los dos siguientes
Respuesta completa (RC)		<ul style="list-style-type: none"> Se han de cumplir los 4 criterios siguientes - Ausencia de CM en IF en suero y orina mantenida mínimo 6 semanas - <5% de células plasmáticas en médula ósea - No aumento en el tamaño ni en el número de las lesiones óseas líticas - Desaparición de los plasmocitomas 	<ul style="list-style-type: none"> - Relación normal entre las CLL en suero - Ausencia de células clonales en MO por inmunohistoquímica o inmunofluorescencia Se han de cumplir los 3 criterios siguientes <ul style="list-style-type: none"> - Ausencia de CM en IF en suero y orina - <5% de células plasmáticas en médula ósea - Desaparición de los plasmocitomas
Muy buena respuesta parcial (MBRP)		No contemplada	Se ha de cumplir uno de los siguientes criterios <ul style="list-style-type: none"> - CM en suero o en orina detectable en IF pero no en la EEF*, o - Reducción ≥90% del CM en suero y además un CM en orina <100 mg/24 horas
Respuesta parcial (RP)		Se han de cumplir todos los siguientes criterios <ul style="list-style-type: none"> - Reducción ≥50% del CM en suero mantenida durante un mínimo de 6 semanas - Reducción de la excreción de cadenas ligeras en ≥90% o a <200 mg en orina de 24 horas, mantenida un mínimo de 6 semanas - Reducción ≥50% del tamaño de los plasmocitomas - Ningún aumento en el número o en el tamaño de las lesiones óseas líticas *Sólo para los pacientes con MM no secretor; reducción >50% de la infiltración de células plasmáticas en MO, mantenida durante un mínimo de 6 semanas 	Se han de cumplir los siguientes criterios <ul style="list-style-type: none"> - Reducción ≥50% del tamaño de los plasmocitomas - Cuando el CM no es medible en suero ni orina, se requiere una reducción ≥50% en la diferencia entre las CLL en suero patológicas y normales * Cuando el CM no es medible en suero, orina ni mediante CLL en suero, se requiere una reducción ≥50% de las células plasmáticas en MO (si el porcentaje basal de células plasmáticas en MO ≥30%) No contemplada
Respuesta mínima (RM)		Se han de cumplir todos los siguientes criterios <ul style="list-style-type: none"> - Reducción del 25-49% en el CM en suero mantenida 6 semanas - Reducción de la excreción de cadenas ligeras 50-89% aunque todavía exceda 200 mg en orina de 24 horas, mantenida un mínimo de 6 semanas - Reducción del 25-49% del tamaño de los plasmocitomas - Ningún aumento en el tamaño o en el número de las lesiones óseas líticas *Sólo para los pacientes con MM no secretor; reducción del 25-49% de la infiltración por células plasmáticas en MO 	No cumple criterios de RP ni PE, ni de otras categorías <p>Para todos los pacientes, incluidos los que alcanzaron RC. Se requiere al menos uno de los siguientes criterios</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aumento ≥25% en comparación al nivel basal de: <ul style="list-style-type: none"> - CM en suero (aumento absoluto ≥5 g/L), y/o - CM en orina (aumento absoluto ≥200 mg/24 h) - Sólo en pacientes sin niveles medibles del CM en suero ni orina; el aumento absoluto de la diferencia entre los niveles de CLL patológicas y normales debe ser >10 mg/dl - Porcentaje de células plasmáticas en médula ósea: con un porcentaje absoluto ≥10% - Clara aparición o aumento de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de partes blandas - Aparición de hipercalcemia (calcio sérico corregido >11,5 mg/dl) no atribuida a otras causas Requiere al menos alguno de los siguientes criterios (utilizarse sólo cuando el objetivo del estudio sea SLE) <ul style="list-style-type: none"> - Reparación del CM en suero o en orina, detectado por IF o EEF - ≥5% células plasmáticas en MO - Aparición de cualquier otro signo de progresión (p.ej: nuevo plasmocitoma, nueva lesión ósea, hipercalcemia)
Enfermedad estable (EE)		No cumple criterios de RM ni de PE	No cumple criterios de RP ni PE, ni de otras categorías <p>Para todos los pacientes, incluidos los que alcanzaron RC. Se requiere al menos uno de los siguientes criterios</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aumento >25% en el CM sérico con un aumento absoluto ≥5 g/L y confirmado en un análisis posterior - Aumento >25% en la excreción de cadenas ligeras en orina de 24 horas, con un aumento absoluto ≥200 mg/24 horas y confirmada en un análisis posterior - Aumento >25% células plasmáticas en MO, cumpliendo también un valor absoluto mínimo del 10% - Claro aumento en el tamaño de las lesiones óseas o plasmocitomas en partes blandas preexistentes - Aparición de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de partes blandas - Aparición de hipercalcemia (calcio sérico corregido >11,5 mg/dl) no atribuible a otra causa Requiere al menos alguno de los siguientes criterios
Progresión de enfermedad (PE)		Para pacientes que no alcanzaron RC, requiere al menos uno de los siguientes criterios <ul style="list-style-type: none"> - Aumento >25% en el CM sérico con un aumento absoluto ≥5 g/L y confirmado en un análisis posterior - Aumento >25% en la excreción de cadenas ligeras en orina de 24 horas, con un aumento absoluto ≥200 mg/24 horas y confirmada en un análisis posterior - Aumento >25% células plasmáticas en MO, cumpliendo también un valor absoluto mínimo del 10% - Claro aumento en el tamaño de las lesiones óseas o plasmocitomas en partes blandas preexistentes - Aparición de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de partes blandas - Aparición de hipercalcemia (calcio sérico corregido >11,5 mg/dl) no atribuible a otra causa Requiere al menos alguno de los siguientes criterios	Para todos los pacientes, incluidos los que alcanzaron RC. Se requiere al menos uno de los siguientes criterios <ul style="list-style-type: none"> - Aumento ≥25% en comparación al nivel basal de: <ul style="list-style-type: none"> - CM en suero (aumento absoluto ≥5 g/L), y/o - CM en orina (aumento absoluto ≥200 mg/24 h) - Sólo en pacientes sin niveles medibles del CM en suero ni orina; el aumento absoluto de la diferencia entre los niveles de CLL patológicas y normales debe ser >10 mg/dl - Porcentaje de células plasmáticas en médula ósea: con un porcentaje absoluto ≥10% - Clara aparición o aumento de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de partes blandas - Aparición de hipercalcemia (calcio sérico corregido >11,5 mg/dl) no atribuida a otras causas Requiere al menos alguno de los siguientes criterios (utilizarse sólo cuando el objetivo del estudio sea SLE) <ul style="list-style-type: none"> - Reparación del CM en suero o en orina, detectado por IF o EEF - ≥5% células plasmáticas en MO - Aparición de cualquier otro signo de progresión (p.ej: nuevo plasmocitoma, nueva lesión ósea, hipercalcemia)
Recidiva tras RC		Requiere al menos alguno de los siguientes criterios <ul style="list-style-type: none"> - Reparación del CM en suero y/o por IF, confirmada al menos en otra analítica - ≥5% células plasmáticas en MO - Aparición de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas en partes blandas, o un claro aumento de las lesiones óseas residuales - Aparición de hipercalcemia (calcio sérico corregido >11,5 mg/dl) no atribuible a otra causa 	Requiere al menos alguno de los siguientes criterios (utilizarse sólo cuando el objetivo del estudio sea SLE) <ul style="list-style-type: none"> - Reparación del CM en suero o en orina, detectado por IF o EEF - ≥5% células plasmáticas en MO - Aparición de cualquier otro signo de progresión (p.ej: nuevo plasmocitoma, nueva lesión ósea, hipercalcemia)

Abreviaturas: CLL: cadenas ligeras libres; CM: componente monoclonal; EBMT: European Group for Blood and Marrow Transplant EEF: electroforesis IF: inmunofijación; IMWG: International Myeloma Working Group; MO: médula ósea; SLE: supervivencia libre de enfermedad.
 *casIRc: definida como CM en suero y/o orina detectable en la inmunofijación pero no en la electroforesis se ha incluido dentro de la categoría MBRP
^fEn los criterios de respuesta IMWG destaca todas las categorías de respuesta (Rce, RC, MBRP y RP) requieren dos determinaciones consecutivas realizadas en cualquier momento antes del inicio de un nuevo tratamiento. RC, RP y EE requieren también evidencia de no aparición de nuevas lesiones óseas si se realizaron radiografías, aunque los estudios radiológicos no son necesarios para establecer los criterios de respuesta antes indicados.

1.2.3. *Evolución histórica del TAPH en mieloma múltiple*

Como se ha señalado, el uso del TAPH en los pacientes con MM ha supuesto un avance terapéutico fundamental en las últimas décadas.^(31,32) De hecho, hasta la aparición de los nuevos fármacos, este procedimiento se ha asociado a la mayor tasa de RC y ha tenido un impacto significativo en la mejoría tanto de la SLP como de la SG.^(16,17,31-34)

Desde principios de los años 80 se observó que la administración de altas dosis de melfalán (MEL) conseguía una elevada tasa de respuesta, incluso en pacientes con enfermedad en recaída o refractaria.^(35,36) Sin embargo, todos los pacientes presentaban una profunda y duradera mielosupresión que se asociaba a una elevada tasa de mortalidad relacionada con el tratamiento (MRT). Por otro lado, de manera prácticamente simultánea se demostró que el periodo de recuperación hematopoyética observado tras las altas dosis de MEL podía disminuirse mediante un TAPH que consistía en la infusión de progenitores medulares autólogos previamente recolectados y criopreservados.⁽³⁷⁾ Esta estrategia empleada inicialmente en pacientes con enfermedad avanzada se asoció a una tasa de respuestas esperanzadora, pero con una supervivencia libre de evento (SLE) y SG muy breves probablemente porque el estadio de la enfermedad se acompañaba a una resistencia intrínseca difícilmente reversible con el tratamiento administrado.⁽³⁸⁾ Estos primeros trabajos demostraron, sin embargo, que el procedimiento del TAPH era factible, que tenía una eficacia anti mieloma importante (aunque transitoria) y que incluso en una población de mal pronóstico hasta un 25% de los pacientes que alcanzaban una RC podrían mantenerla de forma prolongada.⁽³⁹⁻⁴⁴⁾ En este campo, el GEM en colaboración con el Programa Español de Estudio y Tratamiento de Hemopatías Malignas analizó la importancia que la enfermedad al trasplante tenía en la duración de la respuesta posterior. Para ello, estudió si los pacientes con enfermedad refractaria pero no progresiva se comportaban de manera diferente a los pacientes que se trasplantaban en situación de enfermedad refractaria y en progresión. Los resultados demostraron que en este último subgrupo la mediana de SG tras el TAPH era mucho más corta (21 meses vs. no alcanzada [p= 0,00002]).⁽⁴⁵⁾ Sin embargo, en otro estudio, Singhal y colaboradores,

comprobaron que la respuesta a la quimioterapia de inducción no era esencial para obtener un beneficio en la supervivencia tras el TAPH.⁽⁴²⁾

Estos y otros trabajos sirvieron de base para la realización de ensayos aleatorizados en pacientes con MM de nuevo diagnóstico en los que se comparaba el tratamiento de consolidación con TAPH frente a la quimioterapia convencional. En total se realizaron siete de estos estudios y todos ellos^(16,17,46-50) excepto uno⁽⁵⁰⁾ demostraron una superioridad del TAPH en términos de RC y cuatro de ellos demostraron un beneficio en la SLP, SLE^(16,17,46) o en el tiempo hasta la progresión (THP).⁽⁴⁷⁾ Por último, en dos de los ensayos la realización del TAPH se acompañó de una SG significativamente más larga.^(16,17)

El estudio IFM-90 del *Intergroupe Francophone du Myélome*, demostró por primera vez en pacientes con MM de nuevo diagnóstico y edad inferior a 65 años que el TAPH se asociaba a un aumento significativo de la tasa de RC, la SLP y la SG frente a la quimioterapia convencional.⁽¹⁶⁾ Este grupo demostró, igualmente, que la obtención de al menos una muy buena respuesta parcial (MBRP) tras el TAPH se correlacionaba de manera significativa con una supervivencia más prolongada, sugiriendo que el objetivo del tratamiento de inducción y consolidación debería ser obtener una respuesta de calidad (RC o MBRP). Posteriormente, el grupo cooperativo inglés *Medical Research Council* corroboró, con el ensayo MRC VII el beneficio del TAPH frente a la quimioterapia en términos de RC, SLP y SG.⁽¹⁷⁾ En otros cinco estudios aleatorizados realizados posteriormente por distintos grupos cooperativos, los resultados no fueron siempre superponibles a los anteriores aunque, como ya hemos comentado, sí se evidenció un beneficio en la tasa de RC en cuatro de ellos⁽⁴⁶⁻⁴⁹⁾ y de SLP, SLE o THP en dos.^(46,47) Distintos factores pueden haber contribuido a la existencia de estas discrepancias entre los diferentes estudios, como por ejemplo la variabilidad en los criterios de inclusión, los criterios de respuesta empleados, la edad de los pacientes incluidos, el tipo de quimioterapia de inducción administrada, la duración e intensidad de la quimioterapia convencional, el régimen de acondicionamiento y la posibilidad del tratamiento de rescate con TAPH en los pacientes que inicialmente habían recibido sólo quimioterapia (Tabla 3).

De forma global, como se destaca en un meta análisis que incluye sólo los estudios aleatorizados, el TAPH se asocia a un beneficio uniforme en términos de SLP pero no en SG.⁽⁵¹⁾

Tabla 3. Estudios aleatorizados que comparan quimioterapia convencional y TAPH como tratamiento de primera línea en pacientes con mieloma múltiple.¹⁴

Grupo (autor)	N	Edad	Seguimiento (meses)	QC	TAPH (Acondicionamiento)	RC (%)	SLP (meses)	SG (meses)	Valor P
IFM90 (Attal) ¹⁶	200	58	37;41 (104 SG ¹)	VMCP/BVAP	VMCP/BVAP → (MEL140)/ICT	5 vs. 22	18 vs. 27	12% vs. 52%, (5 años)	<0,05 RC, SLP y SG
MAG90 (Fermand) ⁴⁶	185	48	58 (104 SG ¹)	VMCP	VAMP → (C/Cy/VP/MEL140)/ICT	5 vs. 18	13 vs. 39	64.6 vs. 64	<0,05 RC y SLE
MRCVII (Child) ¹⁷	401	55	42	ABCM	VAMPC → (MEL200 o MEL140)/ICT	8 vs. 44	19 vs. 31	42 vs. 54	<0,05 RC, SLP y SG
MAG91 (Fermand) ⁴⁹	190	60	120	VMCP	VAMP → (BU/MEL140 o MEL200)	20 vs. 36	19 vs. 25	48 vs. 48	<0,05 RC 0.07 SLE
PETHEMA (Bladé) ⁴⁸	164	56	56	VBMCP/VBAD	VBMCP/VBAD → (MEL200 o MEL140)/CT	11 vs. 30	33 vs. 42	61 vs. 66	<0,05 RC
S9321 (Barlogie) ⁵⁰	516	55	76	VAD → VBMCP	VAD → (MEL140)/CT-12	15 vs. 17	14% vs. 17%, (7 años)	38% vs. 38%, (7 años)	N.S.
HOVON (Segeen) ⁴⁷	261	55	33	VAD → MEL70 x2	VAD → MEL70 x2 → (Cy60 x4)/ICT	13 vs. 29	25 vs. 31 *	50 vs. 47	<0,05 RC y THP

Abreviaturas: ABCM: doxorubicina, BCNU, ciclofosfamida, melfalán; BU/MEL: busulfán, melfalán; BVAP: BCNU, vincristina, doxorubicina, prednisona; C/Cy/VP/MEL140: lomustina, ciclofosfamida, etopósido, melfalán; Cy60: ciclofosfamida 60 mg/kg; ICT: irradiación corporal total; MEL 70/100/140/200: melfalán (70/100/140/200 mg/m²); N.S.: no significativa; QC: quimioterapia convencional; RC: respuesta completa; SLE: supervivencia libre de evento; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; THP: tiempo hasta la progresión; VAD: vincristina, doxorubicina, dexametasona; VAMP: vincristina, doxorubicina, metilprednisolona; VAMPC: vincristina, doxorubicina, metilprednisolona, ciclofosfamida; VBAD: vincristina, BCNU, doxorubicina, dexametasona; VBMCP: vincristina, melfalán, ciclofosfamida, prednisona; VMCP: vincristina, melfalán, ciclofosfamida, prednisona.

¹ En la tabla se muestra: grupo que ha realizado el estudio (primer autor); número de pacientes aleatorizados; edad mediana de los pacientes al diagnóstico (años); mediana de seguimiento (meses) de QC y TAPH; tratamiento de inducción previo a TAPH y acondicionamiento: tipo de QC (QC vs. TAPH); beneficio en cuanto a SLP y SG asociado a rama de TAPH.

* Información adicional respecto a SG en una actualización posterior de TAPH con un seguimiento más prolongado.

** THP: tiempo hasta la progresión; si se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor de la rama que recibió TAPH, sin embargo no hubieron diferencias significativas en términos de supervivencia libre de evento.

Por otro lado tal y como se ha comentado en el apartado anterior, hay que destacar la importancia de alcanzar una RC, ya que es un paso crucial para conseguir SLP duraderas.⁽³⁹⁾ Con las terapias previas a la disponibilidad de los inhibidores del proteosoma y los IMiDs, la tasa de RC alcanzadas eran inferiores al 10%. En este sentido, la realización del TAPH, tenía como objetivos aumentar el porcentaje de pacientes con RC al estar estas respuestas íntimamente ligadas al control de la enfermedad a largo plazo.^(16,17,30,53-57) Asimismo Lahuerta y colaboradores demostraron que la mejora en la profundidad de la respuesta tras el TAPH, concretamente el alcanzar una RC frente a una casi respuesta completa (cRC) con una inmunofijación positiva, se asociaba a una SLE (61 vs 40 meses) y una SG significativamente más prolongadas;⁽⁵⁵⁾ lo que también confirmó un meta análisis de casi 5.000 pacientes.⁽⁵⁸⁾

A pesar de que, el TAPH se considera parte integral del tratamiento estándar para los pacientes jóvenes con MM de nuevo diagnóstico desde mediados de los años 90, sigue habiendo debate sobre cuál es el momento óptimo para realizarlo. En este sentido, el grupo cooperativo francés *Myelome Autogreffe* intentó responder a esta pregunta en la época previa a la disponibilidad de nuevos fármacos. Así, Fermand y colaboradores compararon la realización del TAPH tras la inducción frente a su realización después de la primera recaída. Este trabajo no demostró diferencias en la SG entre los pacientes que recibieron el trasplante tras la recaída frente a los que los recibieron en primera línea pero estos últimos presentaban un periodo libre de sintomatología, toxicidad y tratamiento más prolongado.⁽⁴⁶⁾

Este debate ha resurgido con más fuerza recientemente al disponer de terapias más eficaces y menos tóxicas. Con la intención de responder a esta pregunta se han diseñado varios estudios aleatorizados en los que se compara efectuar el TAPH inmediatamente tras la inducción con nuevos fármacos frente a su demora hasta la recaída. Los resultados preliminares de estos estudios indican que el TAPH realizado en primera línea sigue asociándose a un beneficio significativo en términos de SLP.⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾

Así, se han publicado recientemente los resultados de un estudio italiano en el que, tras un tratamiento de inducción con lenalidomida-dexametasona (Lena-dex) los pacientes con MM de nuevo diagnóstico eran aleatorizados a recibir altas dosis de MEL

y TAPH en tándem o melfalán-prednisona-lenalidomida. Este trabajo ha demostrado una SLP y SG más prolongadas en el grupo tratado con MEL y TAPH.⁽⁵⁹⁾ El mismo grupo publicó a finales del 2015 los resultados de otro estudio fase III en el que se comparaba la administración de altas dosis de MEL y TAPH frente a seis ciclos de tratamiento con ciclofosfamida-lenalidomida-dexametasona como tratamiento de consolidación tras un tratamiento de inducción con Lena-dex, observándose también un beneficio significativo en términos de SLP y SG en los pacientes que recibieron el trasplante.⁽⁶⁰⁾ Por último, en el Congreso de la Sociedad Americana celebrado en el año 2015 se presentaron los resultados preliminares de la serie francesa de un estudio fase III multicéntrico internacional en el que pacientes jóvenes con MM de nuevo diagnóstico eran aleatorizados a recibir 8 ciclos de lenalidomida-bortezomib-dexametasona (RVD) o 3 ciclos de RVD seguido de tratamiento de intensificación con MEL y TAPH y consolidación con 2 ciclos de RVD. En este trabajo se observó una SLP significativamente más prolongada en el grupo tratado con TAPH, aunque con una SG similar en ambos grupos.⁽⁶¹⁾

En resumen actualmente, se puede afirmar que el TAPH se asocia a una prolongación significativa de la SLP en los pacientes con MM de nuevo diagnóstico y que forma parte fundamental de la estrategia de tratamiento de estos pacientes.

1.2.4. Regímenes de acondicionamiento

A pesar de los resultados superiores alcanzados con los enfoques terapéuticos que incluyen el TAPH en primera línea⁽⁶²⁾ no se trata de un procedimiento curativo y la mayoría de los enfermos acaban recayendo.⁽⁶³⁾ Desde nuestro punto de vista, la mejoría de los resultados en el MM debe alcanzarse a través de una optimización en la estrategia terapéutica global del paciente que abarque sus distintas fases: regímenes de inducción más eficaces^(64,65), potenciación de la actividad anti mieloma del tratamiento post inducción aumentando la eficacia anti tumoral del trasplante e incorporación de tratamientos post trasplante incluyendo terapias de consolidación y mantenimiento.^(29,66-73)

En el caso del TAPH, y a diferencia del trasplante alogénico donde los linfocitos inmunocompetentes juegan un importante papel en el efecto anti tumoral del procedimiento, la actividad terapéutica radica exclusivamente en la capacidad del

régimen de acondicionamiento de eliminar la enfermedad que persiste en el paciente en el momento del trasplante. Por tanto, las principales opciones encaminadas a aumentar su eficacia deben basarse en la mejoría de los regímenes de acondicionamiento. Sin embargo, curiosamente, la optimización de estos esquemas es un área de investigación mucho menos explorada que las otras etapas de la estrategia terapéutica de los pacientes con MM.

Inicialmente el régimen de acondicionamiento más utilizado fue la combinación de dosis altas de MEL e irradiación corporal total (ICT) (MEL/ICT)⁽³⁸⁾ (Tabla 3). MEL a 200 mg/m² (MEL200) como agente único se empleó posteriormente por un grupo británico en una serie de 53 pacientes.⁽⁷⁴⁾ En el único estudio aleatorizado que ha comparado dos regímenes de acondicionamiento en pacientes con MM, el grupo IFM analizó la eficacia y seguridad de MEL/ICT frente a MEL200. Los resultados demostraron que MEL/ICT se asoció a una mayor MRT que MEL200 (3,6% frente a 0%) sin ningún beneficio adicional en la supervivencia por lo que este trabajo estableció a MEL200 como el régimen de acondicionamiento estándar para los pacientes con MM, estándar que sigue manteniéndose en la actualidad.⁽⁷⁵⁾

Posteriormente, y con la intención de mejorar los resultados logrados con MEL200, se han explorado regímenes alternativos que han incluido la combinación de MEL con diferentes fármacos como busulfán (BU),⁽⁷⁶⁻⁸¹⁾ tiotepa,⁽⁸²⁾ idarrubicina,^(83,84) idarrubicina y ciclofosfamida (Cy),⁽⁸⁵⁾ y topotecan y Cy.⁽⁸⁶⁾ También se han explorado combinaciones de citostáticos sin MEL⁽⁸⁷⁻⁹²⁾. Más recientemente MEL también se ha asociado a radionúclidos^(93,94) o nuevos fármacos⁽⁹⁵⁻¹⁰⁰⁾ como Bz (Tablas 4.a-4.c). Finalmente, otros trabajos han valorado el empleo de MEL solo pero a dosis superiores a las habituales.^(101,102) En los siguientes apartados se desarrollaran los estudios más relevantes en el campo del régimen de acondicionamiento del TAPH en MM.

1.2.4.1. *Busulfán-Melfalán (BUMEL)*

Distintos grupos, especialmente el GEM, han investigado la combinación de BUMEL como alternativa a MEL200. Este esquema combina dos agentes alquilantes activos frente al mieloma con un distinto perfil de toxicidad extra hematológica, lo que, potencialmente, permitiría una mayor capacidad de erradicación del clon mielomatoso y con un perfil de toxicidad tolerable. Melfalán, agente alquilante de la

familia de las mostazas nitrogenadas no específico de ciclo celular se caracteriza por un elevado efecto anti tumoral combinado con un potente efecto inmunosupresor y una aceptable toxicidad extramedular.⁽¹⁰³⁾ Por otro lado, BU es un agente alquilante de la familia de los alquilsulfonatos, no específico del ciclo celular y que ejerce su efecto citotóxico tanto en células en división como en fase quiescente (G_0). Esto último es un aspecto muy importante a tener en cuenta en el MM debido a que sólo una pequeña proporción de la masa tumoral (<4%) la constituyen células en división.⁽¹⁰⁴⁾

A principios de los años 90 Mansi y colaboradores utilizaron dosis altas de BU oral (16 mg/kg) como agente único en el acondicionamiento para pacientes con MM en recaída, alcanzando un 31% de RC pero con una MRT del 20%.⁽¹⁰⁵⁾ Posteriormente, otros grupos analizaron la combinación BU oral con MEL (BUMEL) tanto en pacientes en primera línea como en recaída, mostrando un perfil de seguridad asumible con una MRT menor del 7% y unas tasas respuesta esperanzadoras (\geq cRC del 31-56%).⁽⁷⁶⁻⁸¹⁾

A mediados de los 90 Alegre y colaboradores publicaron los resultados de 24 pacientes sometidos a TAPH tras acondicionamiento con BU oral (12 mg/kg) y MEL140, logrando un 56% de RC y una MRT del 4%.⁽⁷⁶⁾ Investigadores italianos también publicaron los resultados de un estudio no aleatorizado de 52 pacientes con MM de nuevo diagnóstico de los que 39 recibieron TAPH tras acondicionamiento con la combinación de MEL (60 mg/m²) y BU oral (16 mg/kg). La tasa de RC y de RP post trasplante fue del 31% y del 44%, respectivamente con una MRT del 5%.⁽⁷⁸⁾

Finalmente, el grupo GEM llevó a cabo un estudio retrospectivo en el que se comparaban los resultados de tres regímenes de acondicionamiento en pacientes en diferentes situaciones clínicas y trasplantados entre 1990 y 1998. Los acondicionamientos comparados fueron MEL200, MEL/ICT y BU oral (12 mg/kg) con MEL140. BUMEL se acompañó de una mejor tasa de respuestas globales (\geq RP) que MEL200 y MEL/ICT (97% vs 93% vs 89%, respectivamente; $p= 0,03$) y de una SLE más prolongada (32 meses vs 22 vs 20; $p= 0,01$), con una MRT similar pero sin diferencias en la SG.⁽⁷⁷⁾ Una actualización posterior mostró una mayor tasa de cRC con BUMEL: 51% frente a 45% y 39% con MEL200 y MEL140/ICT, respectivamente ($p= 0,007$), con una tendencia a una SLE y una SG más prolongadas con BUMEL aunque sin diferencias estadísticamente significativas.⁽⁸⁰⁾ Los autores concluyeron que ninguno de los

esquemas analizados era claramente superior, pero el beneficio en la tasa de cRC asociado a una tendencia favorable en la SLE y SG alcanzada justificaba la realización de estudios prospectivos con BUMEL como régimen de acondicionamiento para pacientes con MM.⁽⁸⁰⁾

Por tanto, BUMEL fue el acondicionamiento inicialmente administrado a los pacientes incluidos en el protocolo GEM2000. Se trataba éste de un estudio multicéntrico, asistencial para pacientes con MM de nuevo diagnóstico de hasta 70 años de edad. La inducción consistió en 6 ciclos de poliquimioterapia tipo VBMCP/VBAD y existía la opción de un segundo TAPH si no se alcanzaba una cRC tras el primero. Sin embargo, en un análisis preliminar se observó una elevada MRT (8%) debida a una alta tasa de toxicidad hepática, especialmente enfermedad venooclusiva hepática (EVOH) y una MRT directamente atribuible a esta complicación del 2%.⁽¹⁰⁶⁾ Este hallazgo forzó que el protocolo fuera enmendado sustituyéndose BUMEL por MEL200 en el régimen acondicionamiento.

De manera simultánea, un grupo italiano comunicó los resultados de un estudio controlado, no aleatorizado, en el que se incluyeron pacientes con MM de nuevo diagnóstico sometidos a TAPH acondicionado con BUMEL (14 pacientes) o con MEL200 (16 pacientes). La dosis de BU fue superior a la utilizada habitualmente en esta combinación (16 mg/kg) y la dosis de MEL fue de 100 mg/m². Este estudio comunicó una tasa de RC superior en los pacientes que recibieron BUMEL (78,5%) frente a los que recibieron MEL200 (37,5%), que se tradujo en una SLP más prolongada con el primero (121 meses vs. 97 meses, p= 0,05), sin diferencias en la MRT, en la duración de la hospitalización ni en la SG.⁽⁸¹⁾

1.2.4.2. *Regímenes intensificados alternativos a MEL200 y BUMEL, basados en citostáticos convencionales*

Son numerosos los diferentes regímenes explorados en estudios fase II así como en análisis retrospectivos.⁽⁸²⁻⁹²⁾ Sin embargo, dadas las características de la mayoría de las series, con un reducido y heterogéneo número de pacientes (nuevo diagnóstico, en primera o posterior recaída, enfermedad refractaria, fuente de progenitores...) no se pueden sacar conclusiones definitivas sobre la utilidad de ninguno de estos esquemas (Tabla 4.b).

Tabla 4.a: Regímenes de acondicionamiento basados en melfalán y busulfán

Autor/Tipo de estudio/Año	Núm. de casos	TAPH (%)	Inducción	Régimen de acondicionamiento	Respuesta pre TAPH (%)	Respuesta post TAPH (%)	MRT-100 (%)	SLP (meses)
Moreau Aleatorizado 2002 ⁽⁷⁵⁾	140 vs. 142	1ª línea	VAD	MEL140/ICT-8 vs. MEL200	≥ RP (MBRP/RC) 77 (13/6) vs. 78(12/5)	≥ RP (MBRP/RC) 89 (14/29) vs. 94 (20/35)	3,6 vs. 0 (p=0,07)	21 vs. 20,5
Mansi 1992 ⁽¹⁰⁵⁾	15	Recaída	ND	BU(o)	RC 13	≥ RP (RC) 46 (31)	20	ND
Alegre Retrospectivo 1995 ⁽⁷⁶⁾	24	1ª línea (62,5) y en recaída (37,5)	ND	BU(o)MEL140	≥ RP (RC) 100 (12,5)	≥ RP (RC) 96 (58)	4	ND (74%, SLP a los 2 años)
Moreau Fase II 1999 ^{(101)*}	27	Recaída	Varios	MEL220	ND	≥ RP (≥ cRC) 85 (26)	0	ND (36%, SLE 3 años)
Tribalco 2000 ⁽⁷⁸⁾	52	1ª línea	VAD	BU(o)MEL60	≥ RP (RC) 88 (11)	≥ RP (RC) 75 (31)	5	21 (SLE)
Lahuerta Retrospectivo 2000 ⁽⁷⁷⁾	121 vs. 315 vs. 127	1ª línea y en recaída (≥ 2 líneas; 42 vs. 47 vs. 40)	ND	BU(o)MEL140 vs. MEL200 vs. MEL140/ICT-8/12	≥ RP (cRC) 82 (17) vs. 75 (17) vs. 76 (14)	≥ RP (cRC)† 97 (49) vs. 93 (43) vs. 89 (31) (p= 0,03)	6,8 vs. 6,1 vs. 9,1	32 vs. 22 vs. 20 (SLE, p= 0,01)*
Lahuerta Retrospectivo 2002 ⁽⁸⁰⁾	186 vs. 472 vs. 135 vs. 28	1ª línea y en recaída (≥ 2 líneas; 38 vs. 39 vs. 34 vs. 55)	ND	BU(o)MEL140 vs. MEL200 vs. MEL140/ICT-8/12 vs. BU(o)Cy	≥ RP (cRC) 88 (21) vs. 85 (17) vs. 73 (12) vs. 89 (39)	cRC† 51 vs. 45 vs. 31 vs. ND (p= 0,007)	6 vs. 4 vs. 8 vs. ND	30 vs. 22 vs. 20 vs 23 (SLE)
Clark Fase I-II 2002 ⁽⁷⁹⁾	26	1ª línea	Ida-Dex →DHAP →ADCy	BU(o)MEL140	≥ RP (RC) 100 (19)	≥ RP (RC) 100 (54)	4	48
Ria No aleatorizado 2004 ⁽⁸¹⁾	14 vs. 16	1ª línea	VAD	BU(o)MEL100 vs. MEL200	≥ RP (RC) 57 (7) vs. 59 (19)	≥ RP (RC) 85 (78,5) vs.75 (37,5) (p< 0, 05)	0 vs. 0	121 vs. 97 (p= 0,05)

Abreviaturas: ADCy: altas dosis de ciclofosfamida; BUo: busulfán oral; BU(o)Cy: busulfán oral; ciclofosfamida; BU(o)MEL: busulfán oral, melfalán; ICT-8/12: irradiación corporal total (8/12 Gy); cRC: casi respuesta completa; DHAP: cisplatino, altas dosis de citarabina, dexametasona; Ida-Dex: idarubicina, dexametasona; MBRP: muy buena respuesta parcial; MEL 60/100/140/200/220: melfalán 60, 100, 140, 200, 220 mg/m²; MRT-100: mortalidad relacionada con el trasplante durante los 100 primeros días; ND: no disponible; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; SLE: supervivencia libre de evento; SLP: supervivencia libre de progresión TAPH; trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; VAD: vincristina, doxorubicina, dexametasona.
 * p: no significativa, en análisis multivariante, tras controlar los efectos de las diferencias en las tasas de respuesta alcanzadas en ambos grupos previo a TAPH.
 †Porcentaje de cRC en pacientes que estaban en RP preTAPH.

Tabla 4. b: Regímenes de acondicionamiento basados en combinaciones de citostáticos convencionales.

Autor/Tipo de estudio/Año	Núm. de casos	TAPH (%)	Inducción	Régimen de acondicionamiento	Respuesta pre TAPH (%)	Respuesta post TAPH (%)	MRT-100 (%)	SLP (meses)
Shimoni Fase II 2001 ⁽⁸⁸⁾	120	1ª línea (36) y en recaída (64)	ND	TBU(o)Cy	≥ RP (RC) 45 (5)	≥ RP (RC) 81 (26)	13	17
Bensinger Retrospectivo 2001 ⁽⁸²⁾	63	1ª línea y en recaída	ND	BU(o)Cy ± ICT o TBU(o)MEL	ND	ND	25	ND
Meloni Fase II 2000 ⁽⁸³⁾	28	1ª línea (64) y en recaída (36)	VAD y otros	Ida-BU(o)MEL	≥ RP (cRC) 61 (18)	≥ RP (cRC) 52 (40)	3.5	68%, seguimiento 20 meses
Cogle Retrospectivo 2003 ⁽⁹¹⁾	26	1ª línea (73) y en recaída (27)	Varios	BU(o)CyV	≥ RP (RC) 77 (15)	≥ RP (RC) 96 (38)	0	24 (SLE)
Donato Fase II 2004 ⁽⁸⁶⁾	18	1ª línea (44) y en recaída (56)	ND	ToCyMEL	ND	≥ RP (RC) 89 (17)	0	ND
Toor Retrospectivo 2004 ⁽⁸⁷⁾	104	1ª línea (71) y en recaída (29)	VAD y otros	BU(o)Cy	≥ RP 94	ND	2	26
Anagnostopoulos Retrospectivo 2004 ⁽⁸⁹⁾	97 vs. 89	1ª línea y en recaída (> 2 líneas; 41 vs. 26, p= 0.03)	ND	TBU(o)iv)Cy vs. MEL200	≤ RP 100 en ambos grupos con 51 vs. 33 refractarios	≥ RP (RC) 76 (16) vs. 69 (27) (p= 0,08)	6 vs. 1	20 vs. 21
Fenk Aleatorizado 2005 ⁽⁸⁵⁾	26 vs. 30	1ª línea (36 vs. 43) y en recaída (64 vs. 57)	CyA→Ida-dex	Ida-CyMEL vs. MEL200	≥ RP 77 vs. 59	≥ RP (RC/cRC) 85 (30/20) vs. 83 (10/23)	20 vs. 0	20 vs. 16
Capria Caso-Control 2006 ⁽⁸⁴⁾	32 vs. 38	1ª línea	VAD	Ida-BU(o)MEL vs. BU(o)MEL	ND	ND	ND	37% vs. 48% (SLP a los 5 años)
Benson Retrospectivo 2007 ⁽⁹⁰⁾	62 vs. 48	1ª línea (56 vs. 44) y en recaída(6 vs.4)	ND	BU(o)CyV vs. MEL200	≥RP(RC) 71 (3) vs. 79 (2)	≥ RP (RC) 77 (24) vs. 74 (23)	3 vs. 0	26,7 vs. 25

Abreviaturas: BU(o)Cy: busulfán oral, ciclofosfamida; BU(o)CyV: busulfán oral, ciclofosfamida, etopósido; BU(o)MEL: busulfán oral, melfalán; cRC: casi respuesta completa; CyA→Ida-dex: ciclofosfamida, adriamicina→idarubicina, dexametasona; ICT: irradiación corporal total; Ida-BU(o)MEL: idarubicina, busulfán oral, melfalán; Ida-CyMEL: idarubicina, ciclofosfamida, melfalán; MEL200: melfalán 200 mg/m²; MRT-100: mortalidad relacionada con el trasplante durante los 100 primeros días; ND: no disponible; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; SLE: supervivencia libre de evento; SLP: supervivencia libre de progresión; TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; TBU(o)iv)Cy: tiotepa, busulfán oral o intravenoso, ciclofosfamida; TBU(o)MEL: tiotepa, busulfán, melfalán; ToCyMEL: topotecan, ciclofosfamida, melfalán; VAD: vincristina, doxorubicina, dexametasona.

1.2.4.3. Melfalán combinado con radionúclidos o fármacos no convencionales

Otra de las estrategias que se ha explorado para aumentar la actividad de los regímenes de acondicionamiento ha sido la adición de radionúclidos a MEL200. El primero que se combinó fue el holmio 166. Aunque las tasas de RC fueron alentadoras, la aparición de toxicidad tardía grave como cistitis hemorrágica y fracaso renal como manifestación de un síndrome hemolítico-urémico, ha impedido el uso de este acondicionamiento de forma rutinaria.⁽⁹³⁾

Posteriormente se empleó el samario 153 conjugado con un bisfosfonato (EDTMP) asociado a MEL200. En el ensayo fase I no se observó toxicidad tardía grave y la tasa de respuesta global fue del 94%. En el estudio fase II, que incluyó 46 pacientes, se alcanzó un 33% de RC y 26% MBRP. Cuando esta serie se comparó con una cohorte de 102 pacientes que habían recibido MEL200 no se observaron diferencias en la tasa de RC, SLP o SG (Tabla 4.c).⁽⁹⁴⁾

A partir del 2008, diferentes grupos de investigadores han presentado los resultados de nuevos esquemas de acondicionamientos basados en la combinación de MEL con fármacos como el Bz⁽⁹⁵⁻⁹⁸⁾ y/o el arsénico y el ácido ascórbico.^(99,100) La combinación de Bz (4 dosis de 1 mg/m²) y MEL200 (BzMEL200) se empleó por el IFM en estudio fase II de 54 pacientes (un 13% con más de dos líneas de inducción pre trasplante). El 70% de los pacientes alcanzaron MBRP o mejor y el 32% RC, sin MRT ni incremento de la toxicidad hematológica. Estos resultados se compararon con un grupo control de pacientes tratados con MEL200 demostrando una tasa de RC superior en los pacientes que recibieron BzMEL200 (35 vs 11%, p= 0,001).⁽⁹⁵⁾ También se ha evaluado esta combinación por Lonial y colaboradores en un ensayo fase I/II en el que se escala la dosis de Bz y se evalúa su administración 24 horas antes o después del MEL200 para pacientes que no habían alcanzado una MBRP tras uno o varios esquemas de inducción. La tasa de MBRP tras el trasplante en este estudio fue del 51% y la mediana de SLP de 15,3 meses con una MRT del 5%. Este trabajo evidenció que el sinergismo entre el MEL y el Bz era mayor cuando éste se administraba 24 horas después del MEL.⁽⁹⁶⁾ Posteriormente este mismo régimen se ha investigado en pacientes con MM en fases avanzadas de enfermedad con resultados esperanzadores.⁽⁹⁷⁾ Sin embargo, en otro estudio en el que se comparó de forma no

aleatorizada BzMEL200 con MEL200 en pacientes con MM de nuevo diagnóstico en situación de MBRP o mejor, la adición de Bz no aportó beneficios ni en la tasa de RC tras el trasplante ni en la SLP (Tabla 4.c).⁽⁹⁸⁾

El trióxido de arsénico (As_2O_3) presenta una acción sinérgica con el ácido ascórbico y el melfalán tanto *in vivo* como *in vitro*. Con este fundamento, se evaluó la combinación de MEL con As_2O_3 y ácido ascórbico en un ensayo fase II que incluyó 48 pacientes en primera línea o en recaída.⁽⁹⁹⁾ La tasa de RC tras el trasplante fue del 25% y la mediana de SLP de 25 meses sin MRT ni problemas con la recuperación hematopoyética. Estos resultados sirvieron de base para otro ensayo en el que se asoció Bz a la combinación previa (As_2O_3 /ácido ascórbico/MEL200). En total, 58 pacientes fueron aleatorizados en tres grupos, dos recibieron Bz a diferentes dosis y en el tercero no se administró Bz. La adición de Bz fue segura y bien tolerada pero sin mejoría significativa en las tasas de RC, SLP o SG (Tabla 4.c).⁽¹⁰⁰⁾

Tabla 4.c: Regímenes alternativos basados en la combinación de melfalán y fármacos no convencionales o radionúclidos

Autor/Tipo de estudio/Año	Núm. de casos	TAPH	Inducción	Régimen de acondicionamiento	Respuesta pre TAPH (%)	Respuesta post TAPH (%)	MRT-100 (%)	SLP (meses)
Dispenzieri, Fase II y caso-control* 2010 ⁽⁹⁴⁾	46 vs. 102	1ª línea y en recaída	ND	¹⁵³ Sm-EDTMP+ MEL200 vs. MEL200	≥ RP (RC/MBRP) 60 (2/4) vs. ND	≥ MBRP (RC) 59 (33) vs. ND	2 vs ND	18 vs. 18
Rouseil Fase II y caso-control [#] 2010 ⁽⁹⁵⁾	46 vs. 115	1ª línea	VAD (61%) y Bz-Dex (39%)	MEL200+Bz vs. MEL200	≥ MBRP (RC); 35 (5) vs. 35 (5)	≥ MBRP (RC); 70 (35) vs. 54 (11) (p= 0.001; RC)	0 vs. ND	72 %, vs. ND (SLP a los 2 años) [§]
Lonial Fase I/II 2010 ⁽⁹⁶⁾	39	1ª línea y en recaída	ND	Bz → MEL200 vs. MEL200 → Bz	< MBRP a los regímenes de inducción	≥ MBRP(RC) 47 (11) vs. 55 (30)	5 vs. 5	15,3 (la serie global)
Thompson retrospectivo 2011 ⁽⁹⁷⁾	11	Recaída	ND	MEL140/200+Bz	ND	≥ MBRP(RC) 27 (18)	0	ND (THP 7 meses)
Huang Fase II* 2012 ⁽⁹⁸⁾	10 vs 12	1ª línea	PAD x 3	MEL200+Bz vs. MEL200	≥ MBRP (RC) 100 (0) vs. 100 (8) (16,7)	≥ MBRP (RC) 100 (10) vs. 100 (16,7)	0 vs. 0	41% vs. 49% (a los 2 años)
Qazilbash Fase II 2008 ⁽⁹⁹⁾	48	1ª línea y en recaída/refractario	ND	MEL200+AA+As ₂ O ₃	RP(RC) 60 (0)	RC 25	0	25
Sharma Fase III 2012 ⁽¹⁰⁰⁾	58	1ª línea y en recaída	Varios	MEL200+ AA+As ₂ O ₃ +Bz (dos dosis diferentes; a) vs. b)) vs. c) sin Bz	RP/MBRP [#] a) 70 vs. b) 90 vs. c) 80	≥ MBRP (RC) a) 60 (10) vs. b) 65 (10) vs. c) 60 (20)	a) 0 vs. b) 0 vs. c) 5	a) 17 vs. b) 20,5 vs. c) 19,5

Abreviaturas: AA: ácido ascórbico; As₂O₃: trióxido de arsénico; Bz: bortezomib; Dex: dexametasona MBRP: muy buena respuesta parcial; MEL200/140: melfalán 140, 200 mg/m²; MRT-100: mortalidad relacionada con el trasplante a los 100 días; ND: no disponible; PAD: bortezomib, adriamicina, dexametasona RC: respuesta completa; RP: supervivencia libre de progresión, ¹⁵³Sm-EDTMP: samario ¹⁵³ etilndiamina tetrametileno fosfonato; TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; THP: tiempo hasta la progresión; VAD: vincristina, adriamicina, dexametasona.

* No diferencias en las características basales y la tasa de RC tras el TAPH.

[§] SLP de los 54 pacientes incluidos en el estudio fase II del estudio de MEL200+Bz como régimen de acondicionamiento.

[#] Estudio no aleatorizado; los pacientes eran asignados a recibir uno de los dos tipos de regímenes de acondicionamiento en función de la tolerancia al Bz durante el tratamiento de inducción.

[#] Ningún paciente en RC previo al trasplante.

2. HIPÓTESIS

Según lo expuesto, y teniendo en cuenta la importancia del TAPH en el tratamiento de primera línea de los pacientes jóvenes con MM y los resultados alcanzados con MEL200 (RC del 22-44%, SLP mediana de 18-30 meses)^(16,17,46-50,75,107) consideramos que existía margen de mejorar los resultados del procedimiento mediante la optimización del régimen de acondicionamiento. En este sentido, los resultados de seguimiento a largo plazo del estudio GEM2000 que demostraban una SLP superior en los pacientes tratados con BUMEL⁽¹⁰⁸⁾ y el desarrollo de una formulación intravenosa (iv) de BU que se acompañaba de una importante reducción en la incidencia de EVOH⁽¹⁰⁹⁻¹¹¹⁾ hizo que nos planteásemos la hipótesis de que un régimen de acondicionamiento como BUMEL, eficaz en la reducción de la clona tumoral mielomatosa, pero con la sustitución de la formulación oral de BU por la intravenosa (BU(iv)MEL) podría mejorar la tasa de RC y, por tanto, lograr una SLP más prolongada que la observada con MEL200 en los pacientes con MM sometidos a TAPH, sin el riesgo de la toxicidad hepática del BU oral.⁽¹¹²⁾ Con esta hipótesis diseñamos, en el año 2005, el presente trabajo.

3. OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo de Tesis son:

- 1 Conocer la cinética de recuperación hematopoyética post trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos utilizando la combinación de busulfán intravenoso y melfalán como régimen de acondicionamiento en pacientes con mieloma múltiple.
- 2 Analizar la seguridad, con análisis particular de la incidencia y gravedad de la toxicidad hepática, de la combinación de busulfán intravenoso y melfalán como régimen de acondicionamiento para pacientes con mieloma múltiple sometidos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- 3 Medir la eficacia anti tumoral de la combinación de busulfán intravenoso y melfalán como régimen de acondicionamiento para pacientes con mieloma múltiple sometidos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos tras inducción con quimioterapia convencional mediante:
 - a. Tasa de respuesta global (RG) y tasa de RC.
 - b. Supervivencia libre de progresión, tiempo hasta la progresión y supervivencia global.
- 4 Analizar el perfil de seguridad y la eficacia anti tumoral de la combinación de busulfán intravenoso y melfalán como régimen de acondicionamiento en un subgrupo de pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico sometidos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos tras inducción con esquemas basados en bortezomib.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

En la presente Tesis se analizan los resultados de un estudio fase II prospectivo, multicéntrico, en el que se utilizó la combinación de busulfán intravenoso y melfalán en pacientes con MM candidatos a TAPH. El ensayo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Biomédica del Hospital Universitario La Fe de Valencia y registrado en *Clinical Trials.gov* con el número NCT00804947.

4.1. PRIMER ARTÍCULO.

“Busulfán intravenoso administrado en dosis única diaria combinado con melfalán como régimen de acondicionamiento para pacientes con mieloma múltiple sometidos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos: ensayo fase II”

4.1.1. *Pacientes*

Se incluyeron 55 pacientes con MM en primera línea (40 pacientes) o en recaída (15 pacientes) entre junio de 2005 y noviembre de 2007.

Criterios de inclusión:

1. Diagnóstico de MM sintomático definido por alguno de los siguientes hallazgos: dolores óseos, síndrome anémico, infecciones bacterianas de repetición, diátesis hemorrágica, disminución del peso corporal superior al 10% en los últimos 6 meses, síndrome de hiperviscosidad, hipercalcemia, plasmocitomas o cifra de creatinina sérica >2 mg/dL.⁽¹¹³⁾
2. Pacientes con MM de nuevo diagnóstico o en recaída.
3. Edad igual o menor a 70 años.
4. Tratamiento de inducción de primera línea con quimioterapia convencional.
5. Firmar el consentimiento informado por escrito según se establece en la declaración de Helsinki.

Criterios de exclusión:

1. Estado general >2 según el *Eastern Cooperative Oncology Group*.
2. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo $<50\%$.

3. Capacidad de difusión del monóxido de carbono y capacidad vital forzada <39% de los valores teóricos.
4. Alteración de la función hepática (bilirrubina >2 mg/dL y/o transaminasas superiores a tres veces el límite alto de la normalidad).
5. Creatinina al trasplante >1,6 mg/dL y/o aclaramiento de creatinina <65 mL/min.
6. Presencia de cardiopatía sintomática, cirrosis hepática o hepatitis crónica activa.
7. Tuberculosis o micosis activas, infección por virus de inmunodeficiencia humana, otras neoplasias concomitantes o patología psiquiátrica asociada.

4.1.2. *Tratamiento de inducción previo al TAPH*

Cuarenta y nueve pacientes (89%) recibieron el trasplante acondicionado con BU(iv)MEL como primer trasplante (40 de ellos tras una línea de inducción y 9 de ellos como rescate tras dos o más líneas de inducción). Los otros 6 pacientes lo recibieron tras recaer de un primer trasplante acondicionado con MEL200 (5 pacientes) o BUMEL (un paciente). La quimioterapia de inducción pre trasplante más empleada (37 casos) consistió en:

VBMCP/VBAD:

- VBMCP: vincristina (0,03 mg/kg [máximo 2 mg] iv el día 1), carmustina (0,5 mg/kg iv el día 1), ciclofosfamida (10 mg/kg iv el día 1) y melfalán (0,25 mg/kg vo los días 1–4), prednisona (1 mg/kg vo los días 1–4, 0,5 mg/kg los días 5–8 y 0,25 mg/kg los días 9–12).

- VBAD: vincristina (1 mg iv el día 1), carmustina (30 mg/m² iv el día 1), adriamicina (40 mg/m² iv día 1) y dexametasona (40 mg vo los días 1–4, 9–12, 17–20).

El esquema VAD se administró en 10 pacientes y consistió en: vincristina 0,4 mg en perfusión continua los días 1–4, adriamicina 9 mg/m² en perfusión continua los días 1–4 y dexametasona (40 mg vo los días 1–4, 9–12, 17–20).

Los tratamientos de inducción administrados en los 8 pacientes restantes se muestran en la Tabla 2 del trabajo.

La mediana de tiempo entre el diagnóstico y el trasplante fue de 9,4 meses (extremos, 4–26 meses). En el grupo de pacientes que recayeron después de un primer TAPH, la mediana de tiempo entre la recaída y el segundo trasplante fue de 8 meses (extremos, 6–29 meses).

4.1.3. *Mobilización y recolección de progenitores hematopoyéticos*

En todos los pacientes se emplearon progenitores obtenidos de sangre periférica tras movilización con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, 10–12 µg/kg/día, 4 días).

4.1.4. *Régimen de acondicionamiento*

Busulfán iv a una dosis de 3,2 mg/kg/día durante 3 horas desde el día –5 al –3 (dosis total 9,6 mg/kg) seguido de MEL140 mg/m² el día –2. Tras un día de descanso los progenitores hematopoyéticos (PH) eran infundidos el día 0. La dosis de los dos fármacos fue calculada según el peso ideal o el peso ideal ajustado.

4.1.5. *Evaluación de toxicidad*

La monitorización de la toxicidad incluyó la evaluación de mucositis, fiebre, infecciones, insuficiencia cardíaca o de los órganos principales. Durante el ingreso hospitalario se realizaba diariamente un hemograma, bioquímica que incluía parámetros de función renal y hepática así como electrolitos y una coagulación básica. La valoración de la gravedad de la toxicidad no hematológica relacionada con el procedimiento se realizó según la escala de Bearman y colaboradores (Anexo 1).⁽¹¹⁴⁾

4.1.6. *Tratamiento de soporte*

Todos los pacientes recibieron fenitoína como tratamiento preventivo de crisis convulsivas. Se administró G-CSF desde el día +7 hasta alcanzar un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) >1 x10⁹/L durante tres días consecutivos. El tratamiento antiemético, la transfusión de hemoderivados, el tratamiento de las infecciones durante la fase de neutropenia y otros tratamientos de soporte se administraron según los protocolos disponibles en cada centro participante.

4.1.7. *Tratamiento de mantenimiento*

El tratamiento de mantenimiento no fue obligatorio y se dejó a criterio de cada investigador. En total, 27 (49%) pacientes recibieron alguna terapia mantenimiento que consistieron en combinaciones de interferon alfa (IFN- α) y corticoides (18 pacientes), corticoides en monoterapia (5 pacientes), IFN- α sólo (3 pacientes) y talidomida (un paciente).

4.1.8. *Definiciones*

Para la evaluación de la situación del MM al trasplante y la respuesta alcanzada tras el mismo se emplearon los criterios del *European Group of Blood and Marrow Transplantation*⁽²³⁾ a los que se les añadió la categoría de cRC definida como detección del CM en suero y/o orina en la inmunofijación (IF) pero no en la electroforesis (EEF) (Tabla 2 de la introducción). La recuperación hematopoyética se definió como el primero de 3 días consecutivos con un RAN $>0,5 \times 10^9/L$ y el primero de 7 días consecutivos con una cifra de plaquetas $>20 \times 10^9/L$ sin soporte trasfusional. La duración de la hospitalización se calculó desde el día 0 del trasplante hasta el día de alta. Cualquier muerte no relacionada con recaída o progresión del MM durante los 100 primeros días tras el TAPH fue considerada MRT. Se definió la EVOH como la presencia de bilirrubina ≥ 2 mg/dL en los primeros 30 días del trasplante y dos de los siguientes criterios: ganancia brusca de peso $>5\%$, hepatomegalia dolorosa y/o ascitis.⁽¹¹⁵⁾ Se indicó la realización de una ecografía abdominal con doppler en todos los pacientes con sospecha de EVOH. La medición del gradiente de presiones en venas hepáticas o la realización de una biopsia hepática quedaba a criterio de cada investigador.

4.1.9. *Análisis estadístico*

Los datos de cada paciente se recogieron de forma prospectiva por cada centro participante utilizando una base de datos diseñada de manera específica para el estudio. La respuesta alcanzada tras TAPH se evaluó entre los 4 y 6 meses tras el trasplante y siempre antes de iniciar el tratamiento de mantenimiento en aquellos pacientes que lo recibieron. La SG se calculó desde el día 0 del trasplante a la fecha de exitus o de la última visita. El THP se calculó desde el día 0 del trasplante hasta la fecha

de recaída o progresión de la enfermedad. Los cálculos de la SG y THP se realizaron según el método de Kaplan-Meier. Para los análisis estadísticos se utilizaron los programas 4F y 1L de BMDP.

4.2. SEGUNDO ARTÍCULO

“Busulfán intravenoso y melfalán como régimen de acondicionamiento de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: estudio de casos-contrroles, comparación frente una estrategia basada en melfalán a altas dosis”

Este segundo trabajo se realizó tras demostrar la factibilidad de este régimen en cuanto a seguridad y eficacia con el trabajo descrito previamente.

4.2.1. *Pacientes*

Se incluyeron exclusivamente pacientes con MM de nuevo diagnóstico y se compararon con un grupo control de pacientes procedentes del estudio GEM2000 y que habían recibido un TAPH acondicionado con MEL200. El resto de los criterios de inclusión y de exclusión fueron los mismos que en el artículo anterior.

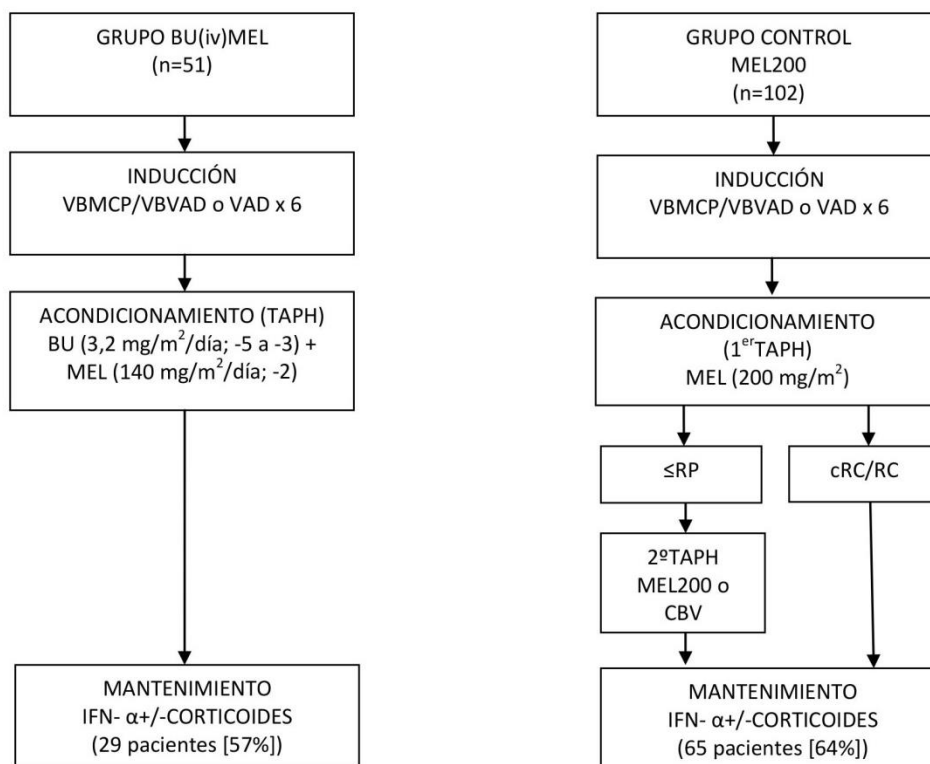
4.2.1.1. *Grupo BU(iv)MEL (casos)*

Entre junio de 2005 y noviembre de 2009 se incluyeron en este segundo estudio 51 pacientes con MM de nuevo diagnóstico procedentes de cinco centros españoles. Los pacientes recibieron tratamiento de inducción con seis ciclos de VBMCP/VBAD o VAD (Figura 2).

4.2.1.2. *Grupo control*

Se seleccionaron 102 pacientes (proporción 2:1) incluidos en el estudio del GEM2000^(106,108) que recibieron un TAPH acondicionado con MEL200 (Figura 2).

Figura 2. Plan de tratamiento en los dos grupos de pacientes comparados. Grupo BU(iv)MEL versus grupo control (protocolo GEM2000).



4.2.1.3. Características de la selección en el estudio casos-contrroles

La selección de los controles se hizo teniendo en cuenta las siguientes características: edad, estadio clínico (según la clasificación de Durie-Salmon y el sistema de estadiaje internacional) al diagnóstico y respuesta al tratamiento de inducción. Para asegurar una selección homogénea de los pacientes del grupo control y con la objetivo de minimizar el riesgo de sesgo (seleccionar una proporción inusual de pacientes que hubieran alcanzado RC/cRC después del trasplante en este grupo), aquellos pacientes que recibieron un TAPH en tándem fueron potencialmente elegibles para el estudio.

4.2.2. Trasplante autólogo

El régimen de acondicionamiento BU(iv)MEL se administró tal como se ha descrito previamente y los pacientes incluidos en el grupo control recibieron MEL200 como régimen de acondicionamiento. La cantidad mínima de células CD34+ recogidas fue de 2×10^6 y 4×10^6 por kg de peso en el grupo de BU(iv)MEL y en el grupo control,

respectivamente. Todos los pacientes recibieron tratamiento de soporte estándar que incluyó G-CSF, trasfusión de hemoderivados y profilaxis o tratamiento antibiótico de acuerdo con la guías de práctica clínica de cada centro responsable. En todos los pacientes del grupo BU(iv)MEL se administró profilaxis anti comicial con fenitoína.

4.2.3. *Tratamiento de mantenimiento*

En los pacientes del grupo BU(iv)MEL el tratamiento de mantenimiento post trasplante se administró a criterio de cada médico responsable. En total, 33 pacientes (65%) recibieron alguna terapia de mantenimiento y consistió en corticoides combinados con IFN- α (29 pacientes) o inmunomoduladores (4 pacientes) mientras que en el grupo control 65 pacientes (64%) recibieron tratamiento de mantenimiento que consistió en corticoides e IFN- α en todos los casos.

4.2.4. *Definiciones*

En ambos grupos la evaluación de la respuesta previa y posterior al trasplante, la duración de la hospitalización, la toxicidad relacionada con el procedimiento y la MRT se definieron como en el primer trabajo.

4.2.5. *Análisis estadístico*

El objetivo primario de este estudio fue comparar las tasas de RG y RC/cRC alcanzadas tras el TAPH. Los objetivos secundarios fueron evaluar los perfiles de toxicidad de los regímenes de acondicionamiento administrados, el THP, la SLP y la SG. La proporción de pacientes con una característica determinada en cada grupo de pacientes se comparó mediante el test ji-cuadrado o el test de Fisher. Las diferencias entre las medianas de las variables continuas se calcularon mediante la prueba de t de Student y la prueba U de Mann-Whitney. Las variables tiempo-dependientes THP, SLP y SG se calcularon desde el día 0 del trasplante hasta la progresión o recaída de la enfermedad y/o muerte por cualquier otra causa, en el caso de THP y SLP respectivamente y hasta la fecha de exitus o de la última visita en el caso de la SG. En todos los casos se empleó el método de Kaplan y Meier. La comparación entre los dos grupos se hizo mediante la prueba de *log-rank*. Los pacientes que no habían fallecido en el momento del análisis fueron censurados en la última fecha en la que se tenía constancia de supervivencia. En la estimación del THP los pacientes que fallecieron

estando en RC fueron censurados. El seguimiento de todos los pacientes se realizó hasta marzo del 2012 o fecha de la muerte. Todos los análisis estadísticos se realizaron mediante el paquete estadístico BMDP.

4.3. TERCER ARTÍCULO

“Tratamiento de inducción basado en bortezomib seguido de BU(iv)MEL como régimen de acondicionamiento de TAPH para pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico”

Tras comprobar con el estudio previo que el perfil de toxicidad del régimen BU(iv)MEL era similar al observado con MEL200 y su eficacia anti mieloma no era inferior, decidimos extender el estudio y analizar el impacto de BU(iv)MEL en pacientes con MM de nuevo diagnóstico tratados en primera línea con los actuales esquemas de inducción basados en Bz.

4.3.1. *Pacientes*

Entre marzo del 2006 y noviembre de 2011 se incluyeron 47 pacientes con MM sintomático de nuevo diagnóstico procedentes de cuatro centros españoles. Todos los pacientes tenían una edad ≤ 70 años y habían alcanzado algún tipo de respuesta (como mínimo enfermedad estable) después de recibir una primera línea de inducción con esquemas basados en Bz. Previo a la entrada en el estudio todos los pacientes firmaron el consentimiento informado correspondiente. Los criterios de exclusión fueron los mismos que los empleados en el estudio fase II anterior.

4.3.2. *Tratamiento de inducción previo al trasplante autólogo*

Treinta y cinco pacientes recibieron tratamiento de inducción con bortezomib y dexametasona (VD). El Bz se administró por vía intravenosa a la dosis habitual (1,3 mg/m²/día los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de 21 días) y la dexametasona se administró por vía oral (40 mg/día) los días 1–4 y 9–12 de cada ciclo. Doce pacientes recibieron un esquema de inducción con un tercer fármaco: en siete se añadió doxorrubicina liposomal pegilada (30 mg/m² iv el día 4) a la combinación de VD ya descrita y los cinco restantes recibieron VD asociado a un IMiD (talidomida en 4 pacientes y lenalidomida

en uno). La mediana de ciclos de tratamiento de inducción administrados fue de 6 (extremos, 3–8).

4.3.3. *Trasplante autólogo*

BU(iv)MEL fue el régimen de acondicionamiento pre TAPH administrado a todos los pacientes. Para la movilización y recogida de PH así como el tratamiento de soporte se siguieron los mismos procedimientos referidos en el estudio fase II anterior.

4.3.4. *Definiciones*

La toxicidad relacionada con el acondicionamiento, la recuperación hematopoyética, la duración de la hospitalización y la MRT fueron evaluadas como en los estudios anteriores. En este trabajo, para medir la respuesta alcanzada pre y post trasplante y la definición de progresión de la enfermedad se utilizaron los criterios publicados por el *International Myeloma Working Group* en 2006.⁽²⁴⁾ La evaluación de la respuesta se efectuó tras el tratamiento de inducción y tres meses después del trasplante.

4.3.5. *Análisis estadístico*

Los objetivos primarios de este estudio fueron analizar la toxicidad del régimen de acondicionamiento y la tasa de RG alcanzada tras el trasplante y particularmente la tasa RC o MBRP. Los objetivos secundarios fueron la SLP y SG. La duración de la SLP y de la SG se calcularon según se ha descrito en previamente. El seguimiento se realizó hasta julio del 2013 o el fallecimiento del paciente. Todos los análisis estadísticos se realizaron mediante el programa R (*The R Project for Statistical Computing*).

5. RESULTADOS

5.1. PRIMER ARTÍCULO

Blanes M, de la Rubia J, Lahuerta JJ, González JD, Ribas P, Solano C, Alegre A, Sanz MA.

Single daily dose of intravenous busulfan and melphalan as a conditioning regimen for patients with multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: a phase II trial.

Leukemia & Lymphoma. 2009; 50:216–222.

RESUMEN

En este estudio evaluamos la toxicidad y los resultados de eficacia de BU(iv)MEL como régimen de acondicionamiento pre TAPH en 55 pacientes (mediana de edad 61 años; extremos 34–71 años) con MM en primera línea y recaída tras una primera línea de inducción basada en quimioterapia convencional. En 49 pacientes, éste fue el primer TAPH que recibieron. Al trasplante, 3 (5%) pacientes estaban en RC, 8 (15%) en cRC y 30 (55%) en RP. El régimen de acondicionamiento consistió en BU(iv) (una única dosis de 3,2 mg/kg/día durante 3 horas desde el día -5 al -3) y MEL (140 mg/m² el día -2.). La recuperación hematopoyética tuvo lugar en todos los pacientes. La mediana para alcanzar un RAN >0,5 x10⁹ y de plaquetas >20 x10⁹ fue de 12 días (extremos, 9–46 y 10–87, respectivamente). La mucositis fue la toxicidad no hematológica más frecuente (47 (85%) pacientes). La neutropenia febril fue observada en 46 (84%) pacientes y fue la causa de muerte de las 2 (3,6%) muertes relacionadas con el tratamiento. Ningún paciente desarrollo EVOH. Se observó toxicidad hepática grado I/II en 5 (9%) pacientes. Tras el trasplante, 27 (49%) pacientes alcanzaron RC/cRC (11 [20%] RC) y 21 (38%) una RP. Con una mediana de seguimiento de 15 meses la SG no fue alcanzada, las tasas de THP y SG al año fueron del 87% y 96% respectivamente. Este régimen de acondicionamiento que emplea BU(iv) combinado con MEL está asociado a un perfil de toxicidad aceptable y una alta tasa de respuesta.

ORIGINAL ARTICLE: CLINICAL

Single daily dose of intravenous busulfan and melphalan as a conditioning regimen for patients with multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: a phase II trial

MARGARITA BLANES^{1,2}, JAVIER DE LA RUBIA¹, JUAN J. LAHUERTA³,
JOSÉ D. GONZÁLEZ⁴, PAZ RIBAS⁵, CARLOS SOLANO⁶, ADRIÁN ALEGRE⁷, &
MIGUEL A. SANZ¹

¹Hematology Service, University Hospital La Fe, Valencia, Spain, ²Programme of Doctorate of Internal Medicine, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, Spain, ³Hematology Service, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain, ⁴Hematology Service, Hospital Insular de Canarias, Las Palmas, Spain, ⁵Hematology Service, Hospital Dr. Peset, Valencia, Spain, ⁶Hematology Service, Hospital Clínico, Valencia, Spain, and ⁷Hematology Service, Hospital de La Princesa, Madrid, Spain

(Received 10 August 2008; revised 16 November 2008; accepted 16 November 2008)

Abstract

We evaluated the toxicity and outcome of a conditioning regimen comprising intravenous (iv) busulfan (BU) and melphalan (MEL) in 55 patients (median age, 61 years; range, 34–71) with multiple myeloma (MM) undergoing autologous stem-cell transplantation (ASCT). In 49 patients, this was the first ASCT. At transplant, 3 patients were in complete response (CR), 8 in near CR (nCR) and 30 in partial response (PR). The conditioning regimen comprised ivBU (3.2 mg/kg in a single daily dose, days –5 to –3) and MEL (140 mg/m², day –2). Mucositis was the most frequent non-hematopoietic toxicity (47 patients). No patient developed sinusoidal occlusive syndrome. Febrile events were observed in 46 patients and were the cause of death in two (3.6%) transplant-related deaths. With a median follow-up of 15 months, 27 patients achieved CR/nCR (11 CR) and 21 a PR. The one-year actuarial overall and progression-free survival rates are 96% and 87%, respectively. This ivBU-containing regimen is associated with an acceptable toxicity and a high-response rate.

Keywords: *Intravenous busulfan, multiple myeloma, autologous, transplantation, toxicity*

Introduction

Autologous stem-cell transplantation (ASCT) is considered the standard consolidation therapy for patients with newly diagnosed multiple myeloma (MM), aged up to 65 years [1–3]. Intravenous melphalan (MEL) at a dose of 200 mg/m² (MEL200) is the most commonly used preparative regimen in this setting. However, better preparative regimens are still needed [4], and more intensive conditioning regimens have been investigated [5–10] without convincing evidence that any preparative regimen is superior to 200 mg/m² MEL [6,11]. Encouraging results were reported for the response rate and duration of response with a double

alkylating regimen of oral busulfan (BU) and MEL by a retrospective analysis of the data from the Grupo Español de Mieloma [12]. However, these preliminary results were hampered by a higher than expected hepatic toxicity particularly sinusoidal occlusive syndrome (SOS) [13].

A new intravenous formulation of BU (ivBU) has been developed recently and introduced into clinical use in an effort to avoid the problems caused by oral BU while maintaining its antitumor effect. ivBU is easier to administer to patients and causes less liver toxicity partially because of its elimination by the first-pass effect through the liver [14,15]. Preliminary results in the field of allogeneic transplant indicate that substitution of oral BU by ivBU may improve

There is an accompanying commentary that discusses this paper. Please refer to the issue Table of Contents.

Correspondence: Javier de la Rubia, MD, Hematology Service, University Hospital La Fe, Avda. Campanar, 21, 46009 Valencia, Spain. Tel: 34-96-386-2 Fax: 34-96-197-3281. E-mail: delarubia_jav.@gva.es

ISSN 1042-8194 print/ISSN 1029-2403 online © 2009 Informa Healthcare USA, Inc.
DOI: 10.1080/10428190802630170

the early outcome of transplant recipients [14–16]. Although the data are more limited, conditioning regimens including ivBU in the ASCT scenario have also shown encouraging results [17,18]. In its intravenous formulation, ivBU is administered every 6 h, although a once-daily dose has similar bioavailability, it produces no worse clinical outcomes compared with traditional infusion four times daily, and facilitates its administration [19,20].

On the basis of these data suggesting lower early transplant-related mortality with the ivBU formulation, we conducted a Phase II, prospective, multicenter trial of ivBU administered in a once-daily dose combined with MEL (ivBU–MEL) as the conditioning regimen in patients with MM undergoing ASCT. The primary objective of this study was to analyse the safety profile and determine the overall response rate after ASCT with this conditioning regimen. A secondary objective was to evaluate the complete response (CR) rate and the duration of the response.

Design and methods

Patients

This study was approved by the ethics committee at each participating centre, and all patients provided written informed consent before entering the study. From June 2005 to November 2007, 55 patients with MM from six different Spanish centres were entered into the study. There were 32 men and 23 women and their median age was 61 years (range, 34–71 years). The main characteristics of the patients are listed in Table I.

Pretransplant therapy

In 49 patients (89%), this was the first ASCT performed, and the remaining six patients underwent ASCT with ivBU–MEL after relapse from a previous transplant that had been conditioned with MEL at a dose of 200 mg/m² (five patients) or with oral BU and MEL (one patient). In this group of patients, median time between both transplants was 42 months (range, 13–72). Chemotherapy-based therapy was administered as the front-line therapy in 47 of 49 patients undergoing their first ASCT with (VBMCP/VBAD) (37 patients) or (VAD) (10 patients), and bortezomib-based therapy was administered in the other two patients (Table II). Pretransplant therapy administered in patients receiving ivBU–MEL for a second ASCT is shown in Table II. Eleven (20%) patients received more than one line of treatment before transplant because of the lack of response to first-line chemotherapy; nine

Table I. Patient characteristics at diagnosis.

Characteristic	Median (range)	No. of patients (%)
Sex		
Men		32 (58)
Women		23 (42)
Age (years)	61 (34–71)	
Durie–Salmon stage		
II		24 (44)
III		31 (56)
International Staging System		
I		17 (31)
II		25 (45)
III		13 (24)
Ig subtype		
IgG		31 (56)
IgA		11 (20)
Bence Jones protein		7 (13)
Other*		6 (11)
Hemoglobin (g/dL)	10.1 (4.9–15)	
Serum creatinine (mg/dL)	1 (0.6–8.8)	
β_2 -microglobulin (mg/L)	3.6 (1.3–17.6)	
Interval Dx–ASCT (months)	9.4 (4–26)	
Cytogenetics		25 (45)
Normal		10
del(13)		8
t(11;14)		1
Hyperdiploidy†		4
Complex karyotype		1
Hypodiploidy		1

ASCT, autologous stem-cell transplantation; Ig, immunoglobulin; Dx, diagnosis.

*IgD, two patients; IgM, one patient; non-secretory: three patients.

†With del(13)(one patient), with del(17p) (one patient).

Table II. Chemotherapy before ASCT.

	No. of patients (%)
Chemotherapy before ASCT	
VBMCP/VBAD	37 (67)
VAD	10 (18)
Other	8 (15)
No. of treatment lines before ASCT	
1	44 (80)
>1	11 (20)
Previous ASCT	
No	49 (89)
Yes	6 (11)

VBMCP: vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide, prednisone; VBAD: vincristine, carmustine, doxorubicin, dexamethasone; VAD: vincristine, doxorubicin, dexamethasone; Other: Bortezomib-based therapy (six patients), doxorubicin, cisplatin, etoposide, prednisone (one patient), lenalidomide-dexamethasone (one patient).

patients received two lines and two patients received three lines (Table II). The median time between diagnosis, and transplantation was 9.4 months (range, 4–26 months). In the subgroup of patients relapsing after a previous ASCT, median time between relapse and transplant was 8 months (range, 6–29 months).

Peripheral blood stem cell mobilisation and collection

Peripheral blood was used as the source of stem cells in every patient. The mobilisation regimen comprised G-CSF given subcutaneously at conventional doses (10–12 µg/kg/day, 4 days) and stem-cell collection started on the fifth day of G-CSF administration.

Conditioning regimen

BU was administered intravenously at a dose of 3.2 mg/kg over 3 h once a day on days –5 to –3 (total dose 9.6 mg/kg), followed by MEL at a dose of 140 mg/m² on day –2. After one day of rest, progenitor cells were infused on day 0.

Evaluation of toxicity

Monitoring of toxicity included evaluation of the major side effects such as mucositis and signs of heart failure or other major organ dysfunction. Renal and liver function, coagulation parameters and electrolytes were tested every day. A full blood count was made each day for all patients. Complications related to conditioning were classified according to criteria reported by Bearman *et al.* [21].

Maintenance therapy

Maintenance therapy was not mandatory. It was, however, administered in 27 (49%) of 55 patients. This therapy comprised steroids alone (five patients) or in combination with α-interferon (18 patients), α-interferon alone (three patients) or thalidomide (one patient).

Supportive care

All patients received phenytoin for seizure prophylaxis. Antiemetics, blood components and other supportive care measures were used according to the guidelines of the participating institutions.

Definitions

Disease status at transplant and the response to ASCT was evaluated by the European Group for

Blood and Marrow Transplantation criteria [22]. Based on results of previous series [1], a near complete response (nCR) category (as defined by disappearance of monoclonal protein at routine electrophoresis but positive immunofixation) was added to European Group for Blood and Marrow Transplantation criteria [23]. Any death unrelated to relapse or disease progression during the first 100 days was considered a transplant-related mortality (TRM).

Statistical analysis

Data collection was standardised across all participating centres using case report forms and prospectively established data collection guidelines. Every patient had a minimum follow-up of 3 months after transplant. Response was measured within 4–6 months after transplant and, to avoid bias, before starting maintenance therapy in the subset of patients receiving it. Overall survival (OS) was calculated from the day of transplant to the date of death or the last visit, and time to progression (TTP) was estimated from the day of transplant to the date of relapse or disease progression. OS and TTP were plotted according to the Kaplan–Meier product-limit method.

Results

Peripheral blood stem-cell mobilisation and collection

The median number of aphereses was 2 (range, 1–4) and the median (range) number of CD34⁺ cells collected was 3.06×10^6 /kg (1.02–6.9).

Hematopoietic reconstitution

Engraftment was observed in every patient. The median (range) time to reach a neutrophil count $>0.5 \times 10^9$ /L and $>1 \times 10^9$ /L was 12 days (9–46) and 13 days (9–49), respectively. Four of the 55 patients did not achieve a platelet count below 20×10^9 /L, and the median time to reach a platelet count greater than 20×10^9 /L was 12 days (10–87). Two patients had a delayed engraftment and needed 33 and 46 days to reach a PMN count $>0.5 \times 10^9$ /L and 64 and 87 days to reach a platelet count $>20 \times 10^9$ /L. The median hospital stay was 20 days (range, 12–57).

ASCT-related complications

No patient showed BU-associated seizure. Mucositis Grade I or II (47 patients) was the toxicity most frequently observed, and no patient developed

mucositis Grade III or higher. Fever was seen in 46 (84%) patients, and 15 (32%) patients developed bacteremia. The infection was documented clinically in nine (20%, six abdominal infections and three pneumonias), and the remaining 22 (48%) patients had fever of unknown origin. Five (9%) patients presented with liver toxicity Grade I or II, and no patient developed SOS. Other toxicities were Grade I/II and uncommon. One patient developed pneumonia and died from septic shock 51 days after transplantation, and another patient died from septic shock 54 days after transplantation. These were the only transplantation-related deaths, and the overall day +100 TRM of the series was 3.6%. Table III shows the main toxicities associated with the transplant.

Response after ASCT

At transplantation, 11 patients were in CR/nCR (three CR), 30 achieved a partial response, six achieved a minimum response, three had stable disease, and five had progressive disease (Table IV). After a median follow-up of 15 months,

Table III. Complications after ASCT.

Type of complication	No. of patients (%)
Febrile syndrome	46 (84)
Fever of unknown origin	22
Microbiologically documented infection	15
Clinically documented infection	9
Mucositis	47 (85)
Grade I/II	13/34
Gastrointestinal	8 (15)
Grade I/II	4/4
Hepatic	5 (9)
Grade I/II	3/2
Cardiac*	1 (2)

*Grade II.

Table IV. Response before and after ASCT.

Disease status	No. of patients (%)	
	Before ASCT	After ASCT
Complete response	3 (5)	11 (20)
Near complete response	8 (15)	16 (29)
Partial remission	30 (55)	21 (38)
Minimum response	6 (11)	3 (5)
Stable disease	3 (5)	0
Progressive disease	5 (9)	2 (4)

ASCT, autologous stem-cell transplantation.

27 patients have achieved a CR (11 cases) or nCR (16 cases), 21 a partial response, three a minimum response, and two have progressive disease, giving an overall response rate of 92%. In 27 (51%) patients, the response improved after transplant (Table IV), and every patient achieving CR after ASCT maintained CR one year after transplant.

In the 49 patients undergoing first ASCT, 10/14 achieved the CR/nCR and 19 PR. Regard for six patients received second transplant as salvage strategy, one obtained CR, two achieved nCR and two patients reached PR.

Time to progression and clinical status after ASCT

After a median follow-up of 15 months, six patients had died, two from TRM and four because of disease progression (three were second transplants). In the overall series, the median OS has not been reached, and the one-year actuarial OS and TTP rates were 96% (95% confidence interval [CI], 94–98%) and 87% (95% CI, 82–92%), respectively. When comparing patients undergoing ASCT as upfront consolidation therapy with those receiving ASCT as salvage after a previous relapse, the 1-year actuarial OS were 96% (95% CI: 93–99%) and 40% (95% CI: 18–62%), respectively ($p = 0.0003$, Figure 1). Likewise, 1-year TTP was 92% (95% CI: 88–96%) in the first group of patients, whereas only two out of the remaining six patients were still in response ($p < 0.0001$) (Figure 2).

Discussion

ASCT is considered the standard of care for patients with MM up to 65 years of age [1,2], but despite encouraging results, most patients relapse after transplantation. One possible alternative for improving the results of ASCT is to increase the efficacy of

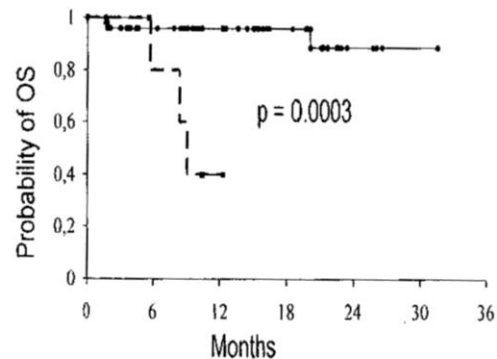


Figure 1. Overall survival in multiple myeloma patients undergoing ASCT with the ivBU-MEL conditioning regimen upfront (—) or after relapse of a previous transplant (- - -).

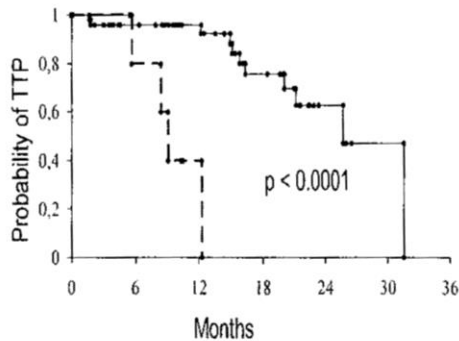


Figure 2. Time to progression in multiple myeloma patients undergoing ASCT with the ivBU-MEL conditioning regimen upfront (—) or after relapse of a previous transplant (- - -).

induction treatment before transplantation by administering new anti-myeloma drugs [24]. However, currently, most of these new agents cannot be administered outside clinical trials. Thus, another alternative is to try to improve the conditioning regimen administered before transplantation. The results of our series show that ivBU is associated with a low TRM and a high-response rate.

Regarding toxicity, our results show a higher incidence of mucositis than that reported with MEL200 by a previous trial from the French IFM group [6], but the scale used to evaluate toxicity was different in both trials, thus making direct comparisons difficult. In our series, other non-hematopoietic toxicities were mild and uncommon, similar to that reported by the French group using MEL200. This comparable toxicity profile translated into a similar median hospital stay in both series (19 vs. 20 days, respectively) [6]. No patient demonstrated SOS in our series, confirming previous reports of reduced hepatic toxicity with the use of ivBU [17,18]. These findings contrast with the previous Spanish experience with oral BU, which reported an 8.4% rate of SOS after ASCT in a similar population of patients [13]. Most patients in our series had received therapy with alkylating agents before ASCT. Thus, the absence of SOS in our study should not be attributed to the type of pretransplant treatment administered. We believe that the absence of SOS in our patients probably relates to the absence of first-pass in the liver, better absorption and lower inter- or inpatient variability in pharmacokinetics associated with the ivBU formulation.

Fever was a frequently observed complication, although the incidence was similar to that reported by other groups after ASCT [25,26]. The incidence of bacteremia in our series was higher than that observed by other groups [25–27] but similar to

others [28,29]; however, it was associated with a low mortality in our patients; that is, only two patients died from infectious complications.

Hematopoietic engraftment was rapid and within the limits expected in patients undergoing ASCT with peripheral blood stem cells. Only two patients, one of whom was given a low number of CD34⁺ cells, had a delayed engraftment although full hematopoietic recovery was finally achieved in both patients.

The impact of CR achievement on survival is still a matter of debate [3,30]. In most high-dose therapy protocols, survival is significantly related to the magnitude of the response, and there is increasing evidence that CR is necessary for a durable response after ASCT [1–3,30–32]. Because of this, attempts to increase CR with tandem autologous transplantation are a commonly used approach in patients with MM [23,31,32]. In our series, the CR/nCR rate was 49% after one ASCT with the ivBU-based conditioning regimen, higher than that previously reported with and oral BU-based regimen [12] and similar to the results reported after double transplantation [23,31], suggesting a high anti-myeloma activity of this conditioning regimen and its potential as alternative to a tandem autologous transplantation approach.

Although our results are compelling, these data have limitations, most notably, the small number of patients. Despite this, our data support the notion that ivBU administered to MM patients in place of oral BU as part of a BU-MEL autologous transplantation conditioning regimen is associated with a lower incidence of SOS and with a TRM equivalent to other preparative regimens. Another important issue not addressed by our study is the long-term anti-myeloma efficacy of ivBU-MEL. In a retrospective analysis of the Grupo Español de Mieloma, patients conditioned with oral BU and MEL had the longest median survival at 57 months as opposed to 45 months for MEL alone and 39 months for MEL and total body irradiation [12]. Based on these data and the favourable outcome reported in our study, it seems that BU-based regimens may yield good outcomes in MM patients without significantly increasing the toxicity. However, ultimately, the only way to compare the combined regimen with the most commonly used conditioning regimen, such as MEL at a dose of 200 mg/m², would be to conduct prospective randomised trials. With the above caveats, the results of our study suggest that the use of an ivBU-based conditioning regimen for ASCT in patients with MM is a well-tolerated conditioning regimen that is associated with low transplant-related morbidity and mortality. Our results also show a high complete response rate after transplantation,

suggesting a high anti-myeloma activity of this combination regimen.

References

1. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *N Engl J Med* 1996;335:91-97.
2. Child JA, Morgan GI, 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;348:1875-1883.
3. Harousseau JL, Moreau P, Attal M, Facon T, Avez-Loiseau H. Stem-cell transplantation in multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18:603-618.
4. Kyle RA. Five decades of therapy for multiple myeloma: a paradigm for therapeutic models. *Leukemia* 2005;19:910-912.
5. Barlogie B, Jagannath S, Vesole D, Naucke S, Cheson B, Mattox S, et al. Long-term follow-up after high-dose therapy for high-risk multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1998;21:1101-1107.
6. 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;99:731-735.
7. Mansi J, Da Costa F, Viner C, Judson J, Gore M, Cunningham D. High-dose busulfan in patients with myeloma. *J Clin Oncol* 1992;10:1569-1573.
8. Alegre A, Lamana M, Arranz R, Fernández-Villa MJ, Tomás JF, Figuera A, et al. Busulfan and melphalan as conditioning regimen for autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1995;91:380-386.
9. Bensinger WL, Rowley SD, Demirer T, Lilleby K, Schiffman K, Chauncey T, et al. High-dose therapy followed by autologous hematopoietic stem-cell infusion for patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1996;14:1447-1456.
10. Benson DM, Elder PJ, Lin TS, Blum W, Penza S, Avalos B, et al. High-dose melphalan versus busulfan, cyclophosphamide, and etoposide as preparative regimen for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Leuk Res* 2007;31:1069-1075.
11. Anderson KC, Shaughnessy JD, Barlogie B, Harousseau JL, Rodman GD. Multiple myeloma. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2002;21:4-40.
12. Lahuerta JJ, Martínez J, Grande C, Bladé J, de la Serna J, Alegre A, et al. Conditioning regimens in autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparative study of efficacy and toxicity from the Spanish Registry for Transplantation in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2000;109:138-147.
13. Carrera E, Rosiñol L, Terol MJ, Alegre A, de Arriba F, García-Laraña J, et al. Spanish Myeloma Group/PETHEMA. Veno-occlusive disease of the liver after high-dose cytoreductive therapy with busulfan and melphalan for autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:1448-1454.
14. Shimoni A, Biclioni B, Toren A, Hardan I, Avigdor A, Yeshurun M, et al. Intravenous busulfan-based conditioning prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Myeloablation with reduced toxicity. *Exp Hematol* 2003;31:428-434.
15. Kashyap A, Wingard J, Cagnoni P, Tarantolo S, Hu W, Blume K, et al. Intravenous versus oral busulfan as part of busulfan/cyclophosphamide preparative regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: decreased incidence of hepatic venoocclusive disease (HVOD), HVOD-related mortality, and overall 100-day mortality. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:493-500.
16. Andersson BS, Ashyap A, Gian V, Wingard J, Fernandez H, Cagnoni P, et al. Conditioning therapy with intravenous busulfan and cyclophosphamide (IV BuCy2) for hematologic malignancies prior to allogeneic stem cell transplantation: a phase II study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:145-154.
17. Aggarwal C, Gupta S, Vaughan WP, Saylor GB, Salzman DE, Katz RO, et al. Improved outcomes in intermediate- and high-risk aggressive non-Hodgkin lymphoma after autologous hematopoietic stem cell transplantation substituting intravenous for oral busulfan in a busulfan, cyclophosphamide, and etoposide preparative regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:770-777.
18. Kebriaei P, Giralt S, Madden T, Thapar N, Shpall E, Hosing C, et al. Toxicity and early response after intravenous (IV) busulfan (Bu) plus melphalan (Mel) conditioning for autologous stem cell transplantation (SCT) in patients (pts) with multiple myeloma (MM). *Blood* 2006;108(Suppl 1):2943a.
19. Fernandez HF, Tran HT, Albrecht F, Lennon S, Caldera H, Goodman MS. Evaluation of safety and pharmacokinetics of administering intravenous busulfan in a twice-daily or daily schedule to patients with advanced hematologic malignant disease undergoing stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:486-492.
20. Russell JA, Tran HT, Quinlan D, Chaudhry A, Duggan P, Brown C, et al. Once-daily intravenous busulfan given with fludarabine as conditioning for allogeneic stem cell transplantation: study of pharmacokinetics and early clinical outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:468-476.
21. Bearman SI, Appelbaum FR, Buckner CD, Petersen FB, Fisher LD, Clift RA, et al. Regimen-related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1988;6:1562-1568.
22. Bladé J, Samson D, Reece D, Apperley J, Björkstrand B, Ghartan G, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 1998;102:1115-1123.
23. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Tacchetti P, Patriarca F, 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;25:2434-2441.
24. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004;351:186-173.
25. Reich G, Mapara MY, Reichardt P, Dörken B, Maschmeyer G. Infectious complications after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: comparison between patients with lymphoma or multiple myeloma and patients with solid tumors. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:525-529.
26. Auner HW, Sill H, Mulabecirovic A, Linkesch W, Krause R. Infectious complications after autologous hematopoietic stem cell transplantation: comparison of patients with acute myeloid leukemia, malignant lymphoma, and multiple myeloma. *Ann Hematol* 2002;81:374-377.

222 *M. Blanes et al.*

27. Puig N, de la Rubia J, Jarque I, Salavert M, Montesinos P, Sanz J, et al. A study of incidence and characteristics of infections in 476 patients from a single center undergoing autologous blood stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2007;86:186–192.
28. Kolbe K, Domkin D, Derings HG, Bhakdi S, Huber C, Aulitzky WE, et al. Infections complications during neutropenia subsequent peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:143–147.
29. Offidani M, Corvatta L, Olivieri A, Rupoli S, Frayfer J, Mele A, et al. Infectious complications after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation followed by G-CSF. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:1079–1087.
30. Durie B. New approaches to treatment for multiple myeloma: durable remission and quality of life as primary goals. *Clin Lymphoma Myeloma* 2005;6:181–190.
31. Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot E, Doyen C, Fuzibet JG, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;349:2495–2502.
32. Barlogie B, Tricot G, Anaisie E, Shaughnessy J, Rasmussen E, Van Rhee F, et al. Thalidomide and hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2006;354:1021–1030.

5.2. SEGUNDO ARTÍCULO

Blanes M, Lahuerta JJ, González JD, Ribas P, Solano C, Alegre A, Bladé J, San Miguel JF, Sanz MA, de la Rubia J.

Intravenous busulfan and melphalan as conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a matched comparison to a melphalan-only approach.

Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2013; 19:69–74.

RESUMEN

Melfalán 200 mg/m² es el régimen de acondicionamiento estándar administrado a los pacientes con MM de nuevo diagnóstico que reciben un TAPH. Pocos han sido los esquemas alternativos que se han explorado hasta la fecha de este estudio con la intención de mejorar la actividad anti mieloma de este régimen. En este trabajo comparamos BU 9,6 mg/Kg y MEL 140 (grupo BU(iv)MEL) *versus* MEL200 (grupo control) como régimen de acondicionamiento pre TAPH para pacientes con MM de nuevo diagnóstico tras tratamiento de inducción con quimioterapia convencional. Con este propósito 51 pacientes que recibieron BU(iv)MEL fueron comparados con 102 pacientes que habían recibido MEL200 en un estudio de casos y controles en una proporción 1:2. La selección de los controles se hizo teniendo en cuenta; edad, estadio clínico al diagnóstico y respuesta al tratamiento de inducción. Tras el trasplante no se observaron diferencias en la tasa de RG ni de RC entre ambos grupos. Con una mediana de seguimiento de 63 y 50 meses en el grupo control y BU(iv)MEL, la SLP fue de 24 y 33 meses, respectivamente (p= 0,10). Las toxicidades más frecuentemente observadas en ambos grupos fueron la mucositis y la neutropenia febril. No se observó ningún caso de EVOH. Aunque la incidencia de toxicidad hepática fue mayor con BU(iv)MEL que con MEL fue grado I-II, reversible y se resolvió sin necesidad de tratamiento específico en todos los casos. La MRT fue del 4% y 2% en el grupo BU(iv)MEL y control, respectivamente. El TAPH acondicionado con BU(iv)MEL puede ser considerado una alternativa a estrategias basadas en MEL como agente único, efectiva y bien tolerada para pacientes con MM candidatos a TAPH.

Intravenous Busulfan and Melphalan as a Conditioning Regimen for Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Matched Comparison to a Melphalan-Only Approach



Margarita Blanes^{1,2}, Juan J. Lahuerta³, José D. González⁴, Paz Ribas⁵, Carlos Solano⁶, Adrián Alegre⁷, Joan Bladé⁸, Jesús F. San Miguel⁹, Miguel A. Sanz¹, Javier de la Rubia^{1,10,*}

¹Hematology Service, University Hospital La Fe, Valencia, Spain

²Program of Doctorate of Internal Medicine, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, Spain

³Hematology Service, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain

⁴Hematology Service, Hospital Insular de Canarias, Las Palmas, Spain

⁵Hematology Service, Hospital Dr. Peset, Valencia, Spain

⁶Hematology Service, Hospital Clínico, Valencia, Spain

⁷Hematology Service, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, Spain

⁸Hematology Service, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain

⁹Hematology Service, Hospital Universitario de Salamanca, Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC (USAL-CSIC), Salamanca, Spain

¹⁰Universidad Católica de Valencia, Valencia, Spain

Article history:

Received 6 June 2012

Accepted 8 August 2012

Key Words:

Intravenous busulfan

Melphalan

Multiple myeloma

Autologous transplantation

A B S T R A C T

Melphalan 200 mg/m² (MEL200) is the standard conditioning regimen administered to newly diagnosed patients with multiple myeloma (MM) undergoing autologous stem cell transplantation (ASCT). Few alternatives have been explored in order to improve the antimyeloma activity of this conditioning. We compare i.v. busulfan (BU) 9.6 mg/kg and MEL 140 mg/m² (MEL140) versus MEL200 mg/m² as a conditioning regimen before ASCT for newly diagnosed patients with MM. For this purpose, 51 patients receiving i.v. BU plus MEL were compared to 102 patients receiving MEL200 mg/m² in a 1:2 matched control analysis. Matching criteria included age, clinical stage at diagnosis, and response to induction therapy. No differences in the overall and complete response (CR) rates were observed after ASCT between both groups. After a median follow-up of 63 and 50 months in control and BU plus MEL groups, progression-free survival (PFS) was 24 and 33 months, respectively (*P* = .10). Most frequent toxicities included mucositis and febrile neutropenia in both groups. No case of sinusoidal obstruction syndrome was observed. Transplant-related mortality was 4% and 2% in BU plus MEL and control groups, respectively. ASCT conditioned with i.v. BU plus MEL may be considered an effective and well-tolerated alternative to a MEL-only approach as a conditioning regimen for patients with MM who are candidates for ASCT. (Clinicaltrials.gov identifier: NCT00560053 and NCT00804947.)

© 2013 American Society for Blood and Marrow Transplantation.

INTRODUCTION

Autologous stem cell transplantation (ASCT) is considered the standard of care for patients younger than 65 years with newly diagnosed multiple myeloma (MM) [1-5], based on the results of a randomized trial of the Intergroup Franco-phone du Myeloma [6], showing that melphalan 200 mg/m² (MEL200) was superior to MEL140 plus total body irradiation (TBI). In spite of the theoretical clinical relevance of the conditioning regimen, progress in this area is relatively scarce. Moreover, most of the alternative preparative regimens that so far have been investigated did not show convincing evidence of superiority over MEL200 [7-16]. Nevertheless, the interest in the field may be renewed with the availability of novel antimyeloma effects.

Results of 2 retrospective studies conducted by the Programa Español de Tratamientos en Hematología/Grupo

Español de Mieloma (PETHEMA/GEM) study groups showed encouraging results in terms of response rate and progression-free survival (PFS) with the combination of oral busulfan (BU) and MEL compared with MEL200 or MEL140 mg/m² (MEL140) plus TBI [17,18]. Based on these results, PETHEMA/GEM launched a prospective trial (PETHEMA/GEM2000) aimed to investigate the combination of oral BU and MEL (BUMEL) as a conditioning regimen in patients with newly diagnosed MM. The first interim analysis of this trial showed a higher than expected hepatic toxicity, particularly sinusoidal occlusive syndrome (SOS) [19], and the protocol was amended so that MEL200 became the preparative regimen. However, and despite this complication, final results of this study with a longer follow-up showed that conditioning with BUMEL was associated with a longer PFS than that observed with MEL200 [20].

Taking advantage of the availability of an i.v. formulation of BU, we conducted a phase II, prospective, multicenter trial of i.v. BUMEL as a preparative regimen in a series of 55 patients with MM undergoing ASCT either as front-line therapy or after relapse from a previous transplantation. Our results showed that BUMEL was associated with a high response-rate and a low transplant-related mortality [21].

Financial disclosure: See Acknowledgments on page 73.

* Correspondence and reprint requests: Javier de la Rubia, MD, 1 Hematology Service, 2 University Hospital La Fe, 3 Bulevar Sur, s/n, 4 46026 Valencia, Spain.

E-mail address: delarubia_jav@gva.es (J. de la Rubia).

Based on these encouraging results, we have now performed a matched case-control analysis to compare the outcome of patients with MM undergoing front-line therapy and a single ASCT after i.v. BUMEL or MEL200 as a preparative regimen.

MATERIALS AND METHODS

BUMEL Group

Between June 2005 and September 2009, a series of 51 consecutive patients with newly diagnosed MM from 5 institutions participating in the BUMEL phase II trial were included in the study [21]. Induction therapy consisted of 6 cycles of vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide, and prednisone (VBMCP), alternating with vincristine, carmustine, adriamycin, and dexamethasone (VBAD) or vincristine, adriamycin, and dexamethasone followed by ASCT prepared with i.v. BUMEL.

Control Group

For comparison, 102 pair mates were selected as the control group among patients who entered the GEM2000 study in a 2:1 ratio. The GEM2000 protocol was active from January 2000 to February 2005. For patients included in this study, induction therapy was similar to that administered to the BUMEL group of patients, but this was followed by ASCT prepared with MEL200. Patients failing to achieve complete response (CR) or near CR (nCR) after ASCT were offered as a second autologous transplantation [22–26].

Matched Control Study Details

Case matching was performed according to age, clinical stage at diagnosis (Durie-Salmon and International Staging System), and response to induction therapy. To ensure a homogeneous selection of patients in the control group, and in order to minimize the risk of bias (selecting an unusual proportion of CR/nCR after transplantation in this group), those patients receiving 2 autologous transplantations were potentially eligible during the match process.

In both studies, informed consent was provided according to the Declaration of Helsinki. The GEM2000 protocol and BUMEL clinical trial were registered at ClinicalTrials.gov as NCT00560053 and NCT00804947, respectively.

Autologous Transplantation

The BUMEL conditioning regimen consisted of BU at a dose of 3.2 mg/kg administered i.v. over 3 hours once a day on days –5 to –3 (total dose 9.6 mg/kg), followed by MEL at a dose of 140 mg/m² on day –2. Patients included in the control group underwent ASCT after being conditioned with MEL200 mg/m² in a single dose on day –2 or in 2 divided doses on days –3 and –2. As it has been previously mentioned, patients failing to achieve at least nCR were offered a second autologous transplantation. The preparative regimen in this second transplantation was either MEL200 or a combination of cyclophosphamide (1.5 mg/m²/d, days –6 to –3), carmustine (300 mg/m², day –6), and etoposide (125 mg/m²/12 h, days –6 to –4). The minimum threshold dose of CD34+ cells to be collected in the control group was 4×10^6 per kilogram of body weight, and the minimum number of CD34+ cells to undergo transplantation in the BUMEL group was 2×10^6 per kilogram of body weight. All patients received standard supportive care measures, support growth factor support, blood transfusions, and prophylactic or therapeutic antibiotics according to local departmental guidelines at the time. In addition, every patient in the BUMEL group received oral phenytoin for seizure prophylaxis. Finally, maintenance treatment with α -interferon and steroids was given in 65 patients (64%) in the control group, whereas 33 of the 51 patients (65%) in the BUMEL group received maintenance that consisted of α -interferon and steroids (29 patients) or immunomodulatory agents (4 patients).

Definitions

Disease status at transplantation and the response to ASCT was evaluated according to the European Group for Blood and Marrow Transplantation criteria, but an nCR category, as defined by disappearance of monoclonal protein at routine electrophoresis but positive immunofixation, was added to European Group for Blood and Marrow Transplantation criteria [2,27]. Responses were assessed at the time of enrollment (after induction therapy) and 3 months after ASCT. Toxicities were graded according to criteria reported by Bearman et al. [28]. Duration of hospitalization was measured from the day of transplantation to the day of discharge, and any death unrelated to relapse or disease progression during the first 100 days was considered an event for transplant-related mortality.

Statistical Analysis

The primary objective of this study was to compare the overall response and CR/nCR rate 3 months after ASCT. Secondary endpoints were safety

profile of the conditioning regimens, PFS, time to progression (TTP), and overall survival (OS). The proportions of patients with a given set of characteristics were compared by the chi-square test or by the Fisher exact test. Differences in the means of continuous measurements were tested by the *t* test and checked by the Mann-Whitney *U* test. The duration of PFS was calculated for all patients from the day of transplantation to the TTP, relapse, death from any cause, or reference date. TTP was estimated from the day of transplantation to the date of relapse or disease progression and OS from the day of transplantation to the date of death or the last visit. PFS, TTP, and OS were plotted according to the Kaplan-Meier product-limit method with comparisons made by the log-rank test. All patients were followed until death or reference date (March 31, 2012). All statistical analyses were performed with BMDP software (BMDP, University of California, Berkeley, CA).

RESULTS

Patient Characteristics

A summary of patient characteristics and laboratory parameters are given in Table 1. As per protocol, patients in both groups had similar disease characteristics at diagnosis and comparable response status before transplantation. VBMCP/VBAD chemotherapy was administered to 42 patients (82%) and 99 patients (97%) in the BUMEL and control groups, respectively. Median time between diagnosis and transplantation was 9.2 months (range, 5–13.1 months) and 9.4 (range, 4.2–14.7 months) in the BUMEL and control groups, respectively. Finally, in the control group, and according to the protocol design, 19 patients who did not achieve CR with this first transplantation underwent a second transplantation within 8 months after the first ASCT.

Engraftment and Transplant-related Complications

The hematopoietic reconstitution was similar in the 2 groups. The median time to reach a neutrophil count $\geq 0.5 \times 10^9/L$ was 11 days in both groups. The median time to reach a platelet count greater than $20 \times 10^9/L$ was 13 days in the BUMEL group and 12 days in the control group (Table 2).

Regimen-related toxicities are detailed in Table 2. Mucositis was the nonhematologic toxicity most frequently observed in both groups (45 and 47 patients in the BUMEL and control group, respectively) followed by febrile neutropenia, 43 patients (16 bacteremias) in the BUMEL and 62 patients (24 bacteremias) in the control group. Hepatic toxicity was not reported in the control group, whereas mild (grade I/II) liver toxicity was observed in 7 patients (14%) among BUMEL recipients, although no patient developed SOS. Other toxicities observed during the early post-transplantation period are shown in Table 2. Overall, the median duration of hospitalization was 21 and 17 days in the BUMEL and control group, respectively ($P = .04$) (Table 2). Finally, there were 2 (4%) treatment-related deaths in the BUMEL group and 2 (2%) in the control group. Three of the 4 patients died because of infectious complications, and the remaining patient died due to a sudden cardiac arrest 22 days after transplantation (Table 2).

Response after ASCT

The response rate after ASCT is shown in Table 3. No differences in the overall response and in the CR/nCR were observed between both groups of patients. The overall response rate was 90% and 91% in the BUMEL and in the control group, respectively. Twenty-three patients (45%) improved their response after transplantation in the BUMEL group, with 26 patients (51%) achieving either CR (23.5%) or nCR (27.5%) and 20 (39%) had a partial response (PR), whereas in the control group, 34 patients (33%) achieved CR, 16 patients (16%) achieved nCR, and 43 patients (42%) had a PR.

Table 1
Characteristics of Patients According to Treatment Group

Characteristic	BUMEL group (n = 51)		Control group (n = 102)	
	No. of Patients	%	No. of Patients	%
Sex				
Male	31	61	52	51
Female	20	39	50	49
Age (years)	61 (47-70)		61 (40-71)	
Durie-Salmon stage				
II	22	43	43	42
III	29	57	59	58
ISS stage				
I	15	29	28	27
II	25	49	54	53
III	11	22	20	20
Isotype				
IgG	27	53	59	58
IgA	10	19	24	23
Light chain	8	16	17	17
Other*	6	12	2	2
Hemoglobin (g/dL)	10.9 (4.9-15)		10.8 (4-15)	
Serum creatinine (mg/dL)	1 (0.54-8.8)		1 (0.4-9)	
β-2 microglobulin (mg/L)	3.6 (1.3-17.6)		3.2 (0.5-24.2)	
Chemotherapy before ASCT				
VBMCP/VBAD	42	82	99	97
VAD	9	18	3	3
Interval Dx-ASCT (months)	9.2 (5.1-13.1)		9.4 (4.2-14.7)	
Year of ASCT	2005-2009		2001-2005	

BUMEL indicates busulfan and melphalan; ISS, International Staging System; ASCT, autologous stem cell transplant; VBMCP, vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide, and prednisone; VBAD, vincristine, carmustine, adriamycin, and dexamethasone; VAD, vincristine, adriamycin, and dexamethasone; Dx, diagnosis.

Note: No statistically significant differences were found between the 2 treatment groups.

* BUMEL group: IgD (2 patients); IgM (1 patient); nonsecretory (3 patients); Control group: nonsecretory (2 patients).

Survival Analysis

PFS

After a median follow-up of 50 and 63 months, 30 patients had relapsed in the BUMEL group and 82 patients in the control group with a median PFS of 33 months for those who received BUMEL and 24 months for patients in the control group. The 6-year PFS was 23% (95% CI, 14% to 32%) in the BUMEL group compared to 17% (95% CI, 13% to 21%) in the control group ($P = 0.1$; Figure 1). Finally, when the 19 patients undergoing tandem transplantation in the control group were excluded, the corresponding figures of PFS were 23% (95% CI, 14% to 32%) and 17% (95% CI, 13% to 21%) in the BUMEL and control groups, respectively ($P = .15$).

TTP

Median TTP was 37 months (95% CI, 31% to 43%) and 26 months (95% CI, 23% to 29%) in BUMEL and MEL200, respectively ($P = .10$; Figure 2).

OS

At the time of this analysis, 24 patients (47%) have died in the BUMEL group. Twenty-one were myeloma-related deaths, 2 patients died because of transplant-related mortality, and the remaining patient died because of an acute myocardial infarction 56 months after transplantation. Overall, 62 patients (61%) have died in the control group: 53 because of relapse or progression and 5 because of transplant-related complications (2 patients died after the first transplantation and 3 after the second transplantation), and 4 patients died while in response between 16 and 55 months

Table 2
Engraftment and Transplant-Related Toxicities According to Treatment Group

Characteristic	BUMEL group (n = 51)	Control group (n = 102)	P value
PMN $>0.5 \times 10^9/L$, days (range)	11 (9-33)	11 (7-22)	
Platelet $>20 \times 10^9/L$, days (range)	13 (9-64)	12 (6-63)	
Hospitalization, days (range)	21 (12-42)	17 (11-41)	.04
Febrile neutropenia	43 (84)	62 (61)	
Fever of unknown origin	19 (37)	24 (23.5)	
MDI/bacteremia	16 (31)/16 (31)	28 (27)/24 (23.5)	
CDI	8 (16)	10 (10)	
Mucositis	45 (88)	47 (46)	.0001
Grade I/II	10/35	14/33	
Gastrointestinal	8 (16)	13 (13)	
Grade I/II	5/3	6/7	
Hepatic	7 (14)	—	.004
Grade I/II	3/4	—	
Other†	1 (2)	5 (5)	
Grade I/II	-/1	2/3	
Transplant-related mortality	2 (4)‡	2 (2)‡	

BUMEL indicates busulfan and melphalan; PMN, neutrophil; MDI, microbiological documented infection; CDI, clinically documented infection. Values are number (%) of patients.

* BUMEL group: cardiac toxicity, 1 patient. Control group: cardiac toxicity, 2 patients; renal toxicity, 1 patient; pulmonary toxicity, 1 patient; central nervous system toxicity, 1 patient.

† Pneumonia and septic shock by *Klebsiella pneumoniae* (1 patient) and septic shock by *Acinetobacter* spp (1 patient).

‡ Septic shock (1 patient) and sudden cardiac arrest (1 patient).

after transplantation because of septic shock (1 patient), acute myocardial infarction (1 patient), and of unknown cause in the remaining 2 patients. The median OS was 65.5 months for patients receiving BUMEL and 63 months for those in the control group ($P = .86$; Figure 3).

DISCUSSION

In the present study, we compared the clinical outcomes of a series of 51 patients with newly diagnosed MM who underwent transplantation after BUMEL conditioning to that of double the number of matched patients who received MEL200 only. Our results show a similar overall response and CR/nCR rate in both groups of patients. PFS and TTP was, however, longer among patients receiving BUMEL when compared with those receiving a MEL-only conditioning (33 versus 24 months and 37 versus 26 months, respectively), with a PFS at 6 years of 23% and 17% in the BUMEL and control group, respectively.

Table 3
Response before and after ASCT

	BUMEL group (n = 51)		Control group (n = 102)	
	Before ASCT	After ASCT	Before ASCT	After ASCT
CR	4 (8)	12 (23.5)	8 (8)	34 (33)
nCR	6 (12)	14 (27.5)	12 (12)	16 (16)
PR	32 (62)	20 (39)	66 (64)	43 (42)
MR	5 (10)	2 (4)	8 (8)	3 (3)
SD	3 (6)	0	6 (6)	1 (1)
PD	1 (2)	1 (2)	2 (2)	3 (3)

BUMEL indicates busulfan and melphalan; ASCT, autologous stem cell transplant; CR, complete response; nCR, near complete response; PR, partial response; MR, minimum response; SD, stable disease; PD, progressive disease.

Values are number (%) of patients.

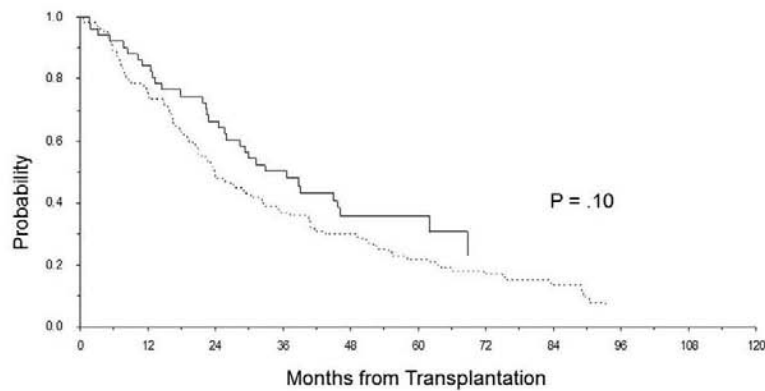


Figure 1. Progression free survival in BUMEL group (—) and control group (···).

Appreciating the difficulty of drawing firm conclusions from historic controls, an effort was undertaken to account for differences in relevant prognostic features by matching patients closely for age, clinical stage, and response to induction therapy. The primary endpoint of the study was to compare overall response and CR/nCR rate in both groups of patients. Our results show a similar overall response and CR/nCR rate with BUMEL (90% and 51%) to that observed with MEL200 (91% and 49%). Furthermore, CR/nCR in the BUMEL group mirrored the previous PETHEMA/GEM experience, confirming the i.v. formulation of BU as having similar clinical efficacy than the oral one [19].

Notwithstanding the similar response rate, TTP (37 versus 26 months) and PFS (33 versus 24 months) were longer in the BUMEL group of patients despite the fact that 19 patients in the MEL200 group underwent a second ASCT. A prolonged PFS with an equivalent CR/nCR rate posttransplantation has also been reported in a recent update of results of the GEM2000 trial (41 versus 31 months for patients treated with oral BUMEL and MEL200, respectively; $P = .009$) [20], adding further evidence of the high antimyeloma activity of the BUMEL combination as a preparative regimen for ASCT. As in the previous PETHEMA/GEM2000 study, our results also showed a longer PFS both when considering patients achieving CR/nCR or less than nCR after transplantation (data not shown). This finding could be because of a better quality of response (more profound cytoreduction) obtained with BUMEL than with MEL200. Unfortunately,

only conventional methods were used to evaluate response after transplantation. Thus, further studies including more sensitive methods to assess response are needed to confirm this hypothesis [26,29,30]. Finally, although formal comparisons are not possible between different studies, our results show that duration of PFS achieved with BUMEL conditioning regimen compares favorably with other series performing single transplantation with MEL200 as the preparative regimen (21–30.6 months) [3,6,31,32] and is similar to trials including a double tandem transplantation approach with MEL-only preparative regimens [33–35].

Diagnostic cytogenetic abnormalities in MM have been associated with the outcome [36]. However, cytogenetic was not a standard diagnostic procedure at the time when the GEM2000 (control group) trial was launched and many patients did not have this information available. Thus, we could not match patients according to this important prognostic factor.

Hematopoietic recovery was similar in both groups of patients and within the limits expected in patients undergoing autografting with peripheral blood stem cells and the procedure was well-tolerated with a low transplant-related mortality. Mucositis was the most commonly reported toxicity, it was more frequently observed among BUMEL recipients, and it was associated with a longer duration of hospitalization in this group of patients (21 versus 17 days). Febrile neutropenia was more frequently observed among those receiving BUMEL (84% versus 61%), although there

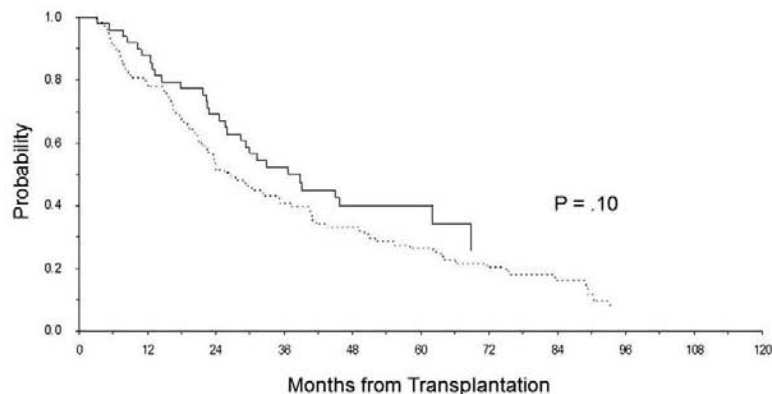


Figure 2. Time to progression in BUMEL group (—) and control group (···).

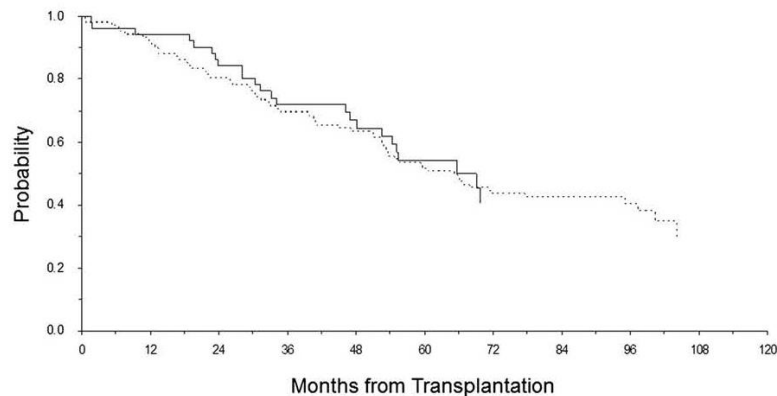


Figure 3. Overall survival in BUMEL group (—) and control group (···).

were no differences in the incidence of microbiologically documented infections between both groups. Seven of the 51 patients (14%) conditioned with BUMEL developed grade I/II liver toxicity that did not require any specific therapy. Interestingly, however, no patient developed hepatic SOS. This finding, probably due to the absence of a first-pass hepatic effect of i.v. BU, supports our previous experience [21] and that reported by other authors [37] as well as confirms the higher safety profile of the i.v. formulation of BU compared with the oral counterpart.

A conditioning regimen with bortezomib and MEL has also been recently evaluated in patients with newly diagnosed MM undergoing ASCT with encouraging results [38].

Finally, our study was initiated before the introduction of novel agent-based induction and a maintenance regimen. Therefore, the prognostic impact of these factors has to be further confirmed in prospective studies, including new MM agent-based induction treatments and posttransplantation strategies of consolidation and/or maintenance [39].

In summary, although our study has limitations because of its historical matched comparison, nonrandomized trial, and small sample size of the BUMEL group, other study characteristics, such as its prospective design, homogeneity of inclusion criteria, and of induction regimens, as well as in response to induction treatment, contribute positively to the interest of this study. Our results suggest that single ASCT conditioned with i.v. BUMEL has a high antitumor activity, and it is associated with a favorable trend in terms of PFS and TTP when compared with a MEL-only transplantation. Although MEL200 should still be considered the standard condition regimen for ASCT in MM, based on our data and data from literature, it is reasonable to design randomized studies comparing MEL200 with i.v. BUMEL to optimize the outcomes of ASCT in patients with MM as part of upfront strategy therapy and to determine if i.v. BUMEL offers an advantage over MEL200 alone.

ACKNOWLEDGMENTS

Financial disclosure: All authors declared no conflicts of interest.

Authorship Statement: JR, MB, JL, JS, JB, and MS designed and performed the trial; MB, JL, JG, PR, CS, AA, JB, JS, MS, and JR contributed to collect data; JR and MB analyzed and interpreted data, performed statistical analysis, and wrote the manuscript. All authors reviewed and approved the manuscript.

This study was supported in part by research funding from grants "Red Temática de Investigación Cooperativa en Cancer" RD06/0020/0031 and RD06/0020/0005 and "Red de Biobancos Hospitalarios" RD09/0076/00021, research project PS09/01882 from the "Instituto de Salud Carlos III", research grant CA08/00141, CM10/00321 and CM09/00038 from the "Instituto de Salud Carlos III", and "Ministerio de Ciencia e Innovación" grant BES2008-008053.

REFERENCES

1. Harousseau JL. Autologous transplantation for multiple myeloma. *Ann Oncol.* 2008;19(Suppl 7):128–133.
2. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *N Engl J Med.* 1996;335:91–97.
3. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2003;348:1875–1883.
4. Harousseau JL, Moreau P, Attal M, Facon T, Avet-Loiseau H. Stem-cell transplantation in multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005;18:603–618.
5. Ludwig H, Beksac M, Bladé J, et al. Current multiple myeloma treatment strategies with novel agents: a European perspective. *Oncologist.* 2010;15:6–25.
6. Moreau P, Facon T, Attal M, 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 Myélome 9502 randomized trial. *Blood.* 2002;99:731–735.
7. Kyle RA. Five decades of therapy for multiple myeloma: a paradigm for therapeutic models. *Leukemia.* 2005;19:910–912.
8. Barlogie B, Jagannath S, Naucke S, et al. Long-term follow-up after high-dose therapy for high-risk multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 1998;21:1101–1107.
9. Mansi J, da Costa F, Viner C, Judson J, Gore M, Cunningham D. High-dose busulfan in patients with myeloma. *J Clin Oncol.* 1992;10:1569–1573.
10. Alegre A, Lamana M, Arranz R, et al. Busulfan and melphalan as conditioning regimen for autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma. *Br J Haematol.* 1995;91:380–386.
11. Besinger WI, Rowley SD, Demirer T, et al. High-dose therapy followed by autologous hematopoietic stem-cell infusion for patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 1996;14:1447–1456.
12. Benson DM Jr, Elder PJ, Lin TS, et al. High-dose melphalan versus busulfan, cyclophosphamide, and etoposide as preparative regimen for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Leuk Res.* 2007;31:1069–1075.
13. Anagnostopoulos A, Aleman A, Ayers G, et al. Comparison of high-dose melphalan with a more intensive regimen of thiotepa, busulfan, and cyclophosphamide for patients with multiple myeloma. *Cancer.* 2004;100:2607–2612.
14. Kazmi SM, Saliba RM, Donato M, et al. Phase II trial of high-dose topotecan, melphalan and CY with autologous stem cell support for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46:510–515.

15. Anderson KC, Shaughnessy JD Jr, Barlogie B, Harousseau JL, Rodman GD. Multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2002;214-240.
16. Bladé J, Rosiñol L, Cibeira MT, Rovira M, Carreras E. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma beyond 2010. *Blood*. 2010; 115:3655-3663.
17. Lahuerta JJ, Martínez-López J, Grande C, et al. Conditioning regimens in autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparative study of efficacy and toxicity from the Spanish Registry for Transplantation in Multiple Myeloma. *Br J Haematol*. 2000; 109:138-147.
18. Lahuerta JJ, Grande C, Blade J, et al. Myeloablative treatments for multiple myeloma: update of a comparative study of different regimens used in patients from the Spanish registry for transplantation in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2002;43:67-74.
19. Carreras E, Rosiñol L, Terol MJ, et al. Veno-occlusive disease of the liver after high-dose cytoreductive therapy with busulfan and melphalan for autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma patients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007; 13:1448-1454.
20. Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J, 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/GEM200 study. *Haematologica*. 2010;95:1913-1920.
21. Blanes M, de la Rubia J, Lahuerta JJ, et al. Single daily dose of intravenous busulfan and melphalan as a conditioning regimen for patients with multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: a phase II trial. *Leuk Lymphoma*. 2009;50:216-222.
22. Gutiérrez NC, Castellanos MV, Martín ML, et al. 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; 21:143-150.
23. Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J, et al. Influence of pre- and post-transplantation responses on outcome of patients with multiple myeloma: sequential improvement of response and achievement of complete response are associated with longer survival. *J Clin Oncol*. 2008;26:5775-5782.
24. Rosiñol L, Pérez-Simón JA, Sureda A, 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;112:3591-3593.
25. Martínez-Sánchez P, Montejano L, Sarasquete ME, et al. Evaluation of minimal residual disease in multiple myeloma patients by fluorescent-polymerase chain reaction: the prognostic impact of achieving molecular response. *Br J Haematol*. 2008;142:766-774.
26. Paiva B, Vidriales MB, Cerveró J, et al. Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2008;112:4017-4023.
27. Bladé J, Samson D, Reece D, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *Br J Haematol*. 1998;102: 1115-1123.
28. Bearman SI, Appelbaum FR, Buckner CD, et al. Regimen-related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation. *J Clin Oncol*. 1988;6:1562-1568.
29. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20: 1467-1473.
30. Ladetto M, Pagliano G, Ferrero S, et al. Major tumor shrinking and persistent molecular remissions after consolidation with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone in patients with autograft myeloma. *J Clin Oncol*. 2010;28:2077-2084.
31. Kořen J, Spicka I, Straub J, et al. Retrospective analysis of the results of high-dose chemotherapy with the support of autologous blood stem cells in patients with multiple myeloma. The experience of a single centre. *Prague Med Rep*. 2010;111:207-218.
32. Sirohi B, Powles R, Metha J, et al. An elective single autograft with high-dose melphalan: single-center study of 451 patients. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36:19-24.
33. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003; 349:2495-2502.
34. 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;25: 2434-2441.
35. Björkstrand B, Klausen TW, Remes K, et al. Double versus single high-dose melphalan 200 mg/m² and autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: a region-based study in 484 patients from the Nordic area. *Hematol Rev*. 2009;1:9-13.
36. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood*. 2007;109:3489-3495.
37. Kebriaei P, Madden T, Kazerouni R, et al. Intravenous busulfan plus melphalan is a highly effective, well-tolerated preparative regimen for autologous stem cell transplantation in patients with advanced lymphoid malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17: 412-420.
38. Roussel M, Moreau P, Huynh A, et al. Bortezomib and high-dose melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with de novo multiple myeloma: a phase 2 study of the Intergroupe Francophone du Myélome (IFM). *Blood*. 2010; 115:32-37.
39. Moreau P, Avet-Loiseau H, Harousseau JL, Attal M. Current trends in autologous stem-cell transplantation for myeloma in the era of novel therapies. *J Clin Oncol*. 2011;29:1898-1906.

5.3. TERCER ARTÍCULO

Blanes M, González JD, Lahuerta JJ, Ribas P, Lorenzo I, Boluda B, Sanz MA, de la Rubia J.

Bortezomib–based induction therapy followed by intravenous busulfan-melphalan as conditioning regimen for patients with newly diagnosed multiple myeloma.

Leukemia & Lymphoma. 2015; 56:415–419.

RESUMEN

Un esquema de inducción que contenga Bz seguido de quimioterapia a altas dosis y TAPH es considerado el estándar de tratamiento en primera línea de los pacientes jóvenes con MM de nuevo diagnóstico. En este estudio analizamos los resultados de un TAPH con BU(iv)MEL como régimen de acondicionamiento en 47 pacientes (mediana de edad 61 años, 33–69 años) con MM de nuevo diagnóstico que había recibido esquemas basados en Bz como tratamiento de inducción previo al trasplante. Al trasplante, 11 (23,5%) pacientes estaban en RC, 9 (19%) en MBRP y 25 (53%) en RP. La recuperación hematopoyética tuvo lugar en todos los pacientes. La mediana para alcanzar un RAN $>0,5 \times 10^9$ y de plaquetas $>20 \times 10^9$ fue de 12 y 13 días, respectivamente (extremos, 10–22 y 6–32, respectivamente). Las tasas de RG y RC alcanzadas después del trasplante fueron del 100% y 49%, respectivamente. Con una mediana de seguimiento de 24,5 meses la mediana de SG y SLP no habían sido alcanzadas. La neutropenia febril y la mucositis fueron las toxicidades más frecuentemente observadas. No se observó ningún caso de EVOH. La toxicidad hepática se observó en 7 (15%) pacientes, fue grado I-II, reversible y se resolvió sin necesidad de tratamiento específico en todos los casos. No hubo MRT. Estos resultados sugieren que el uso de esquemas de inducción basados en Bz seguido de un TAPH acondicionado con BU(iv)MEL es una estrategia terapéutica efectiva y bien tolerada para pacientes con MM candidatos a TAPH.

ORIGINAL ARTICLE: CLINICAL

Bortezomib-based induction therapy followed by intravenous busulfan–melphalan as conditioning regimen for patients with newly diagnosed multiple myeloma

Margarita Blanes^{1,2}, José D. González³, Juan J. Lahuerta⁴, Paz Ribas⁵, Ignacio Lorenzo¹, Blanca Boluda¹, Miguel A. Sanz¹ & Javier de la Rubia^{1,6}

¹Hematology Service, University Hospital La Fe, Valencia, Spain, ²Program of Doctorate of Internal Medicine, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, Spain, ³Hematology Service, Hospital Insular de Canarias, Las Palmas, Spain,

⁴Hematology Service, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain, ⁵Hematology Service, Hospital Dr. Peset, Valencia, Spain and ⁶Universidad Católica de Valencia, Valencia, Spain

Abstract

A bortezomib-containing regimen followed by high-dose therapy and autologous stem cell transplant (ASCT) is considered the standard of care for front-line therapy in younger patients with newly diagnosed multiple myeloma (MM). We analyzed the results of ASCT with an intravenous busulfan 9.6 mg/kg and melphalan 140 mg/m² (ivBUMEL) preparative regimen in 47 patients with newly diagnosed MM who had received bortezomib-based combinations as pre-transplant induction. The overall response rate and complete response after transplant were 100% and 49%, respectively. With a median follow-up of 24.5 months, median overall survival and progression-free survival have not been reached. Mucositis and febrile neutropenia were the most frequent toxicities observed. No case of sinusoidal obstruction syndrome was observed and there was no transplant-related mortality. These results suggest that front-line induction therapy with a bortezomib-based combination followed by ASCT with ivBUMEL is an effective and well-tolerated therapeutic approach for transplant eligible patients with MM.

Keywords: Intravenous busulfan–melphalan, multiple myeloma, autologous transplant

Introduction

The treatment of multiple myeloma (MM) has improved strikingly over the last several decades [1,2]. To date, high-dose therapy supported by autologous stem cell transplant (ASCT) has been considered the standard of care for front-line therapy of multiple myeloma (MM) in younger patients, and MM is currently the first indication for ASCT. Although not curative, ASCT improves the likelihood of a complete response (CR), prolongs progression-free survival (PFS)

and overall survival (OS), and represents a major advance in MM therapy [3–7].

One strategy to increase the CR rate in the ASCT paradigm is to improve the induction treatment. Before the era of novel therapies, induction treatment consisted of different chemotherapy combinations. However, several groups and a recent meta-analysis have shown the superiority of bortezomib-based combinations in terms of CR rate both before and after ASCT when compared with chemotherapy alone or thalidomide based combinations, and this drug has become the backbone of induction therapy before ASCT [8–13].

An additional approach to improve the results of MM treatment in younger patients is to increase the CR rate not only before, but also after ASCT by using a highly effective conditioning regimen. Melphalan 200 mg/m² (MEL200) is considered the standard of care for patients with MM undergoing ASCT [14–16]. We have previously reported that the use of intravenous (iv) busulfan and melphalan (ivBUMEL) as conditioning regimen before ASCT has a high anti-myeloma activity, and it is associated with acceptable toxicity, without sinusoidal occlusive syndrome (SOS) associated with the oral formulation of BU [17–19]. In these analyses the majority of patients received conventional chemotherapy as pre-transplant induction therapy [17,18]. In an attempt to confirm these preliminary data in patients receiving newer induction regimens, we analyzed the results of ASCT with an ivBUMEL preparative regimen in 47 patients with newly diagnosed MM who had received bortezomib-based combinations as pre-transplant induction therapy. The aim of the study was to evaluate the post-transplant overall response rate (ORR), particularly the achievement of CR and very good partial response (VGPR) rates, after intensive therapy and to assess the toxicity of this new conditioning regimen.

Correspondence: Javier de la Rubia, MD, Hematology Service, University Hospital La Fe, Bulevar Sur, s/n, 46026 Valencia, Spain. Tel: 34-96-124-4192. Fax: 34-96-124-6201. E-mail: delarubia_jav@gva.es

Received 27 February 2014; revised 17 April 2014; accepted 4 May 2014

Patients and methods

Between March 2006 and November 2011, a subset of 47 patients with newly diagnosed symptomatic MM from four institutions participating in the BUMEL prospective, phase II trial were included in this study [17]. Patients with newly diagnosed and untreated symptomatic MM who were 70 years or younger and who achieved stable disease or better after a bortezomib-based combination induction therapy were eligible to enter the study. Table I shows the main patient characteristics at diagnosis. The study was approved by the institutional review board in accordance with the Declaration of Helsinki, and all patients provided written informed consent before study participation. The BUMEL clinical trial was registered at ClinicalTrials.gov as NCT00804947.

Induction therapy

Overall, the median (range) number of cycles of induction therapy was 6 (3–8), with only six patients receiving more than six cycles. Thirty-five patients received a median of 6 cycles (range, 3–8) of induction therapy consisting of 3-week cycles of iv bortezomib (1.3 mg/m²/day) on days 1, 4, 8 and 11 and oral dexamethasone (VD) at a dose of 40 mg daily on days 1–4 and 9–12. Twelve patients received a triplet induction therapy consisting of VD as above, plus pegylated liposomal doxorubicin at a dose of 30 mg/m² iv on day 4 in seven patients, and the five remaining patients received VD plus an immunomodulatory derivative (IMiD) (thalidomide in four patients and lenalidomide in one patient). The median number of cycles administered to these patients was 6 (range 4–8) (Table I). After induction

treatment, patients underwent stem cell collection with granulocyte colony-stimulating factor (10 µg/kg/day, 5 days) alone in every case. The minimum number of CD34+ cells collected to proceed to transplant was 2 × 10⁶/kg of the patient's body weight.

FISH studies

Fluorescence *in situ* hybridization (FISH) cytogenetics was available in 31 (66%) patients, and seven of them (23%) had high-risk cytogenetics [t(4;14), t(14;16) and/or del(17p)]. Other alterations found were: non-defined immunoglobulin heavy chain (IGH) translocation (two patients), 13q deletion (seven patients), t(11;14) (one patient), trisomy of chromosome 7 (one patient) and trisomy of chromosome 17 (one patient) (Table I).

Autologous transplant

BUMEL was the conditioning regimen administered to every patient, as previously described [17,18]. Briefly, BU at a dose of 3.2 mg/kg over 3 h was administered iv once a day on days –5 to –3 (total dose 9.6 mg/kg) followed by MEL at a dose of 140 mg/m² on day –2. All patients received standard supportive care measures, including growth factor support, blood transfusions and prophylactic or therapeutic antibiotics according to local departmental guidelines at the time. In addition, oral phenytoin was administered for seizure prophylaxis.

Definitions

Disease status at transplant, response to ASCT and progression were evaluated according to the International Myeloma Working Group criteria [20]. Responses were assessed at the time of enrolment (after induction therapy) and 3 months after ASCT. Toxicities were graded according to criteria reported by Bearman *et al.* [21]. Hematologic recovery was defined on the date that the patient had an absolute neutrophil count >0.5 × 10⁹/L for 3 consecutive days. Platelet recovery was defined as occurring on the first of 7 consecutive days with a platelet count >20 × 10⁹/L without transfusion support. Duration of hospitalization was measured from the day of transplant to the day of discharge, and any death unrelated to relapse or disease progression during the first 100 days was considered an event for transplant-related mortality (TRM).

Statistical analysis

The primary objectives of this study were regimen-related toxicity and post-transplant ORR, particularly the achievement of CR or at least VGPR. Per protocol, no recommendation was provided regarding post-ASCT therapy, and subsequent maintenance treatment was at the physician's discretion. Secondary end points were PFS and OS. The duration of PFS was calculated for all patients from the day of transplant to the time of progression, relapse, death from any cause or reference date, and OS from the day of transplant to the date of death or the last visit. PFS and OS were plotted according to the Kaplan–Meier product-limit method. Descriptive data on the use of consolidation and maintenance treatment, which was administered at the

Table I. Characteristics of patients at diagnosis.

Characteristic	Median (range)	No. of patients (%)
Sex		
Men		23 (49)
Women		24 (51)
Age (years)	61 (33–69)	
International Staging System*		
I		15 (32)
II		15 (32)
III		15 (32)
Ig subtype		
IgG		27 (58)
IgA		9 (19)
Bence Jones		10 (21)
IgM		1 (2)
Hemoglobin (g/dL)	11.4 (6.8–16)	
Serum creatinine (mg/dL)	1 (0.61–9.2)	
β ₂ -Microglobulin (mg/L)	4 (0.4–19)	
Interval diagnosis–ASCT (months)	6 (3.5–10.4)	
Induction therapy before ASCT		
VD		35 (74.5)
Triplet combination†		12 (25.5)
Cytogenetics		31 (66)
Normal		12 (39)
High-risk		7 (23)
t(4;14)		2 (6)
t(14;16)		2 (6)
del(17p)		3 (10)

Ig, immunoglobulin; ASCT, autologous stem cell transplant; VD: bortezomib, dexamethasone.

*Not available in two patients.

†Bortezomib, dexamethasone, doxorubicin (seven patients); bortezomib, thalidomide, dexamethasone (four patients); bortezomib, lenalidomide, dexamethasone (one patient).

physician’s discretion, were also collected. All patients were followed until death or the reference date (July 2013). All statistical analyses were performed with R software (The R Project for Statistical Computing).

Results

Hematopoietic reconstitution

The median (range) number of stem cell collections was 1 (1–3) and median number of CD34+ cells infused was $3.16 \times 10^6/\text{kg}$ (range 1.97–14.87). Every patient achieved hematopoietic reconstitution. Median (range) time to attain a neutrophil level of $0.5 \times 10^9/\text{L}$ was 12 (10–22) days. Likewise, platelet recovery was universal, and median time to achieve a platelet count $> 20 \times 10^9/\text{L}$ was 13 days (range, 6–32) (Table II).

Non-hematological toxicity and infectious complications

Mucositis was the non-hematological toxicity most frequently observed, with 34 (72%) patients developing some degree of mucositis, being grade I–II in every case. Seven (15%) patients presented grade I–II elevations of SGOT/SGPT (serum glutamic-oxaloacetic transaminase/serum glutamic-pyruvic transaminase) and did not require specific therapy. No patient developed SOS. Five (11%) patients presented gastrointestinal toxicity (nausea, vomiting and diarrhea) that was managed with supportive measures. No cases of BU-associated seizures were seen and other toxicities were mild and uncommon. Table II shows the main ASCT-related complications observed in this series of patients.

Febrile neutropenia was observed in 42 (89%) patients. Three (6%) patients presented bacteremia, three (6%) developed microbiological documented infection without bacteremia and eight (17%) clinically documented infection. No patient died due to transplant-related complications. Finally, the median (range) duration of hospitalization in the whole series was 17 days (1–52), with one patient undergoing the entire post-transplant period at home as part of a transplant ambulatory program.

Table II. Engraftment and transplant-related toxicities.

Characteristic	Median (range)	No. of patients (%)
PMN $> 0.5 \times 10^9/\text{L}$ (days)	12 (10–22)	
Platelets $> 20 \times 10^9/\text{L}$ (days)	13 (6–32)	
Hospitalization (days)	17 (1–52)	
Febrile neutropenia		42 (89)
Fever of unknown origin		28 (59)
MDI/bacteremia		6 (13)/3 (6)
CDI		8 (17)
Mucositis		34 (72)
Grade I/II		7/27
Hepatic		7 (15)
Grade I/II		4/3
Gastrointestinal		5 (11)
Grade I/II		4/1
Other*		2 (4)
Grade I/II		1/1
Transplant-related mortality		0

PMN, neutrophils; MDI, microbiological documented infection; CDI, clinically documented infection.
*Other: cardiac toxicity grade II (one patient); pulmonary toxicity grade I (one patient).

Table III. Response before and after ASCT.

Type of response	No. of patients (%)	
	Before ASCT	After ASCT
CR	11 (23.5)	23 (49)
VGPR	9 (19)	15 (32)
PR	25 (53)	9 (19)
SD	2 (4)	—

ASCT, autologous stem cell transplant; CR, complete response; VGPR, very good partial response; PR, partial response; SD, stable disease.

Response rate

The ORR after transplant was 100% and the CR plus VGPR rate before and after transplant was 20 (42.5%) and 38 (81%), respectively (Table III). Twenty-three (49%) patients improved their response after ASCT, 13 of them achieving CR and 10 patients achieving VGPR. Of interest, the CR increased from 23.5% after induction therapy to 49% after ASCT. Four out of the seven patients with high-risk cytogenetics achieved CR and two VGPR after transplant.

Progression-free and overall survival

With a median follow-up of 24.5 months, median OS and PFS have not been reached (Figures 1 and 2). No differences in the ORR were observed according to the pre-transplant induction administered (VD vs. triple combinations; data not shown). Interestingly, seven (15%) patients are alive and in continuous CR more than 3 years after ASCT. At the time of analysis, three (6%) patients have died: one was a myeloma-related death and the remaining two patients died due to gastric cancer and pneumonia at 15 and 30 months after transplant, respectively. Both patients were in CR at the time of death. Eleven out of 47 patients have progressed, and eight of them received second-line therapy. The aim of the study was to analyze the toxicity profile and anti-myeloma efficacy of an ivBUMEL conditioning regimen; therefore, per protocol, no recommendation was given regarding post-transplant therapy, and subsequent therapy was at the physician’s discretion. In this regard, no patient received consolidation treatment after transplant, but 15 (32%) patients received maintenance treatment that consisted of α -interferon and steroids in four cases, IMiDs in six patients and bortezomib in the remaining five patients.

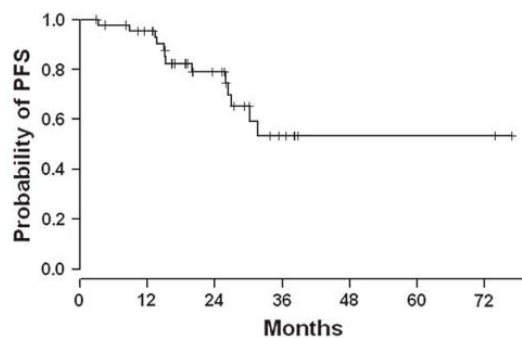


Figure 1. Kaplan-Meier estimate of progression-free survival in patients with multiple myeloma receiving ivBUMEL preparative regimen and ASCT.

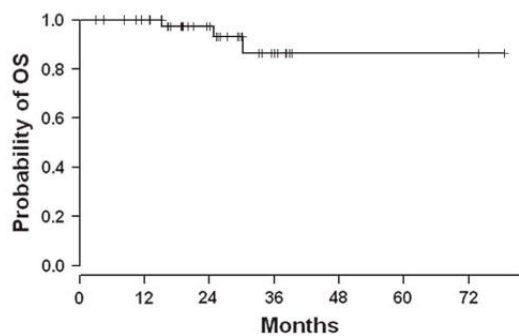


Figure 2. Kaplan-Meier estimate of overall survival in patients with multiple myeloma receiving ivBUMEL preparative regimen and ASCT.

Discussion

The present study included 47 patients with newly diagnosed MM who underwent upfront ASCT with ivBUMEL after a bortezomib-based induction therapy. Our results confirm the anti-myeloma efficacy of the conditioning regimen observed in previous reports [17,18,22]. Furthermore, in the present study, both the ORR (100%) and the CR rate (49%) were higher than that observed when patients underwent transplant after induction with conventional chemotherapy [17,18], clearly suggesting that ASCT preceded by an induction regimen based on novel drugs are complementary therapeutic approaches that should be combined in the management of younger patients with MM, as has been recently suggested [23].

Our study also confirms the safety of the ivBUMEL regimen. Hematopoietic engraftment was rapid and within the limits expected in patients undergoing ASCT, and the procedure was generally well tolerated. As in our previous studies, mild mucositis, grade I or II, was the most frequent non-hematological toxicity observed (34 patients). When compared with MEL200, the incidence of mucositis was higher after ivBUMEL although of similar severity [18]. Hepatic SOS is the most common life-threatening complication of an oral BU-associated preparative regimen in patients with MM [24]. In our series, moderate hepatic dysfunction was observed in seven (15%) patients, and consisted mainly of transient elevations of SGOT/SGPT that resolved spontaneously and did not require any specific treatment. Most importantly, no patient demonstrated SOS, confirming our previous reports of reduced hepatic toxicity with the use of the iv formulation of BU [17,18], a finding also observed by other groups [22,25]. Severe renal, cardiac, pulmonary or other complications that could be unequivocally attributable to drug-related toxic effects were not observed in the post-transplant period, and no patient died due to transplant-related complications.

As expected, infection was commonly observed. Interestingly, bacteremia was reported only in three (6%) patients, a figure much lower than that observed when patients receive conventional chemotherapy as induction therapy [18]. Whether this finding is due to a lower immunosuppressive effect of bortezomib or a more preserved intestinal mucosa at the time of transplant is not known. Finally, this lower incidence of severe infections translated

into a hospital stay similar to that normally observed after MEL200 conditioning [18,26–28].

The rate of side effects observed in our series was similar to that reported in other studies evaluating alternative conditioning regimens [29–33]. Nevertheless, and as expected, the safety profile of the BUMEL combination was different, mild mucositis and liver toxicity being the most frequently observed adverse events and no patient developing neurological toxicity [34,35].

Another important end point of this trial was to evaluate the anti-myeloma efficacy of the ivBUMEL conditioning regimen and especially to assess the CR rate among patients with newly diagnosed myeloma receiving bortezomib-based induction therapy. Several phase III studies have recently reported the use of bortezomib-based induction therapy followed by transplant with MEL200 in this group of patients, with increases in the CR rate after transplant ranging from 11% to 21% [8–11,28]. Although a direct comparison is not possible, our results show a CR rate after ASCT of 49%, with an upgrade in the CR rate post-transplant of 25.5%, enforcing the impact of the anti-myeloma effect of the ivBUMEL preparative regimen.

Other groups have also reported results of different conditioning regimens directed toward improving the results of the transplant procedure. The combination of high dose MEL and bortezomib has been tested both in the relapse and in the front-line setting [34–40]. In newly diagnosed patients, preliminary results with this combination showed an incidence of VGPR or better, ranging from 70% to 90%, and a CR rate after transplant of 10% and 32% [34,35], similar to that observed in our study. Only one small series reported an ORR of 86% and a CR rate after transplant of 63%. In this trial, however, only patients in partial response or better after induction were included, a fact that can explain these results [37].

In conclusion, our study shows that the combination of a bortezomib-based induction regimen followed by ASCT conditioned with ivBUMEL in patients with newly diagnosed MM is associated with a low morbidity and mortality and with a high ORR and CR rate. Ultimately, prospective randomized trials comparing MEL200 with ivBUMEL will be necessary to determine the best treatment option and outcome in these patients. The Spanish cooperative group GEM/PETHEMA (Grupo Español de Mieloma/Programa Español de Tratamientos en Hematología) has already launched a clinical trial in young patients with newly diagnosed MM that includes a head-to-head comparison of MEL200 versus ivBUMEL after an induction regimen with bortezomib, lenalidomide and dexamethasone. Hopefully, this trial will help to determine the role of the ivBUMEL combination in the current management of patients with MM.

Acknowledgements

This study was supported in part by research funding from research project PI 12/01569 and by the Cooperative Research Thematic Network (RTICC) Grant RD12/0036/014 (Instituto de Salud Carlos III and European Regional Development Fund (ISCIII and ERDF)).

Potential conflict of interest: Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at www.informahealthcare.com/lal.

References

- [1] Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008;111:2516–2520.
- [2] Kumar SK, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma and the impact of novel agents. *Blood* 2012;120(Suppl. 1): Abstract 3972.
- [3] Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J, et al. Influence of pre- and post-transplantation responses on outcome of patients with multiple myeloma: sequential improvement of response and achievement of complete response are associated with longer survival. *J Clin Oncol* 2008;26:5775–5782.
- [4] van de Velde H, Liu X, Chen G, et al. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica* 2007;92:1399–1406.
- [5] Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H. The role of complete response in multiple myeloma. *Blood* 2009;114:3139–3146.
- [6] Chanan-Khan A, Giral S. Importance of achieving a complete response in multiple myeloma, and the impact of novel agents. *J Clin Oncol* 2010;28:2612–2624.
- [7] Harousseau JL, Avet-Loiseau H, Attal M, et al. Achievement of at least very good partial response is a simple and robust prognostic factor in patients with multiple myeloma treated with high-dose therapy: long-term analysis of the IFM 99-02 and 99-04 trials. *J Clin Oncol* 2009;27:5720–5726.
- [8] Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:4621–4629.
- [9] Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. 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 III study. *Lancet* 2010;376:2075–2085.
- [10] Sonneveld P, Schmidt-Wolf I, van der Holt B, et al. 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;30:2946–2955.
- [11] Rosiñol L, Ortol A, Teruel AI, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood* 2012;120:1589–1596.
- [12] de la Rubia J, Roig M. Bortezomib for previously untreated multiple myeloma. *Expert Rev Hematol* 2011;4:381–398.
- [13] Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosiñol L, et al. Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials. *J Clin Oncol* 2013;31:3279–3287.
- [14] Harousseau JL. Autologous transplantation for multiple myeloma. *Ann Oncol* 2008;19(Suppl. 7):128–133.
- [15] Ludwig H, Beksac M, Bladé J, et al. Current multiple myeloma treatment strategies with novel agents: a European perspective. *Oncologist* 2010;15:6–25.
- [16] Moreau P, Attal M, Harousseau JL. New developments in conditioning regimens before auto-SCT in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:911–915.
- [17] Blanes M, de la Rubia J, Lahuerta JJ, et al. Single daily dose of intravenous busulfan and melphalan as a conditioning regimen for patients with multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: a phase II trial. *Leuk Lymphoma* 2009;50:216–222.
- [18] Blanes M, Lahuerta JJ, González JD, et al. Intravenous busulfan plus melphalan as conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a matched comparison to a melphalan-based approach. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;9:69–74.
- [19] Carreras E, Rosiñol L, Terol MJ, et al. Venous-occlusive disease of the liver after high-dose cytoreductive therapy with busulfan and melphalan for autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:1448–1454.
- [20] Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467–1473.
- [21] Bearman SI, Appelbaum FR, Buckner CD, et al. Regimen related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1988;6:1562–1568.
- [22] Kebriaef P, Macden T, Kazerooni R, et al. Intravenous busulfan plus melphalan is a highly effective, well-tolerated preparative regimen for autologous stem cell transplantation in patients with advanced lymphoid malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:412–420.
- [23] Costa LJ, Zhang MJ, Zhong X, et al. Trends in utilization and outcomes of autologous transplantation as early therapy for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:1615–1624.
- [24] Talamo G, Claxton DF, Dougherty DW, et al. Bu and CY as conditioning regimen for autologous transplant in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:157–161.
- [25] Martino M, Olivieri A, Offidani M, et al. Addressing the questions of tomorrow: melphalan and new combinations as conditioning regimens before autologous hematopoietic progenitor cell transplantation in multiple myeloma. *Expert Opin Investg Drugs* 2013;22:619–634.
- [26] Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J, 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/GEM200 study. *Haematologica* 2010;95:1913–1920.
- [27] Moreau P, Facon T, Attal M, 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 Myélome 9502 randomized trial. *Blood* 2002;99:731–735.
- [28] Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, 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;118:5752–5758.
- [29] Fenk R, Schneider P, Kropff M, et al. High-dose idarubicin, cyclophosphamide and melphalan as conditioning for autologous stem cell transplantation increases treatment-related mortality in patients with multiple myeloma: results of a randomised study. *Br J Haematol* 2005;130:588–594.
- [30] Comenzo RL, Hassoun H, Kewalramani T, et al. Results of a phase I/II trial adding carmustine (300 mg/m²) to melphalan (200 mg/m²) in multiple myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 2006;20:345–349.
- [31] Benson DM Jr, Elder PJ, Lin TS, et al. High-dose melphalan versus busulfan, cyclophosphamide, and etoposide as preparative regimen for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Leuk Res* 2007;31:1069–1075.
- [32] Qazilbash MH, Saliba RM, Nieto Y, et al. Arsenic trioxide with ascorbic acid and high-dose melphalan: results of a phase II randomized trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:1401–1407.
- [33] Kazmi SM, Saliba RM, Donato M, et al. Phase II trial of high-dose topotecan, melphalan and CY with autologous stem cell support for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:510–515.
- [34] Rousell M, Moreau P, Hynh A, et al. Bortezomib and high-dose melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with the novo multiple myeloma (IFM): a phase 2 study of the Intergroupe Francophone du Myeloma. *Blood* 2010;115:32–37.
- [35] Huang W, Li J, Li H, et al. High-dose melphalan with bortezomib as a conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma who exhibited at least very good partial response to bortezomib-based induction therapy. *Leuk Lymphoma* 2012;53:2507–2510.
- [36] Lonial S, Kaufman J, Tighiouart M, et al. A phase I/II trial combining high-dose melphalan and autologous transplant with bortezomib for multiple myeloma: a dose and schedule finding study. *Clin Cancer Res* 2010;16:5079–5086.
- [37] Nishihori T, Ochoa L, Pidalá J, et al. A phase II study of bortezomib plus high-dose melphalan (Mel/Vel) conditioning for autologous hematopoietic cell transplantation in multiple myeloma. *Blood* 2011;118 (Suppl. 1): Abstract 4158.
- [38] Thompson PA, Prince HM, Seymour JF, et al. Bortezomib added to high-dose melphalan as pre-transplant conditioning is safe in patients with heavily pretreated multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:764–765.
- [39] Nishihori T, Alekshun TJ, Shaín K, et al. Bortezomib salvage followed by a phase I/II study of bortezomib plus high-dose melphalan and tandem autologous transplantation for patients with primary resistant myeloma. *Br J Haematol* 2012;157:553–563.
- [40] Wong Doo N, Thompson PA, Prince HM, et al. Bortezomib with high dose melphalan conditioning for autologous transplantation is safe and effective in patients with heavily pre-treated and high risk multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2013;54:1465–1472.

6. RESULTADOS GLOBALES DE LOS ESTUDIOS Y DISCUSIÓN

En los diferentes estudios que constituyen el proyecto de esta Tesis hemos analizado el perfil de toxicidad y la eficacia anti tumoral del régimen de acondicionamiento BU(iv)MEL en 113 pacientes con MM. En total, 98 pacientes recibieron el TAPH como tratamiento de intensificación tras una primera inducción con quimioterapia convencional (51 pacientes) o en esquemas de inducción basados en Bz (47 pacientes) y en los 15 pacientes restantes el TAPH se realizó como parte del tratamiento de rescate.

Todos los pacientes incluidos en los tres estudios, excepto dos, consiguieron una recuperación hematopoyética dentro de los periodos previstos en este tipo de procedimiento (en el primer estudio una mediana de 12 días para alcanzar el injerto de PMN y de plaquetas y en el segundo una mediana de 11 y 13 días, para alcanzar el injerto de PMN y de plaquetas, respectivamente). Dos pacientes presentaron un retraso en el injerto necesitando 33 y 46 días para alcanzar $>0,5 \times 10^9$ PMN/L y 64 y 87 días para alcanzar una cifra de plaquetas $>20 \times 10^9$ /L. Esta cinética de recuperación hematopoyética fue similar a la observada con MEL200 en el estudio de casos y controles, tanto en neutrófilos (medianas [extremos]: 11 versus 11 días [9–33 versus 7–22]) como en plaquetas (13 versus 12 días [9–64 versus 6–63]). Entre los pacientes que recibieron una inducción pre TAPH basada en Bz las medianas de tiempo hasta la recuperación hematopoyética también fueron las esperables (12 y 13 días para alcanzar $>0,5 \times 10^9$ PMN/L y $>20 \times 10^9$ plaquetas/L, respectivamente).

La visión global de las toxicidades relacionadas con BU(iv)MEL detalladas en la Tabla 5 y se muestran, así mismo, en las tablas incluidas en los diferentes trabajos. Destacar que en el primer subgrupo de 55 pacientes analizados, 11 habían recibido más de una línea de tratamiento de inducción y 6 un segundo trasplante como parte del tratamiento de rescate.

La mucositis (en todos los casos grado I-II) fue la toxicidad no hematológica más frecuentemente observada en los dos primeros trabajos (85% y 88%) y la segunda más común en el grupo de pacientes que recibieron inducción basada en Bz (72%). En el estudio en el que se compararon BU(iv)MEL y MEL200, la incidencia de mucositis fue significativamente mayor en los primeros (88% versus 46%; $p= 0,0001$). Esta diferencia contribuiría a explicar la mayor duración de la hospitalización observada en los

pacientes tratados con BU(iv)MEL (mediana 21 días) frente a los que recibieron MEL200 (mediana 17 días). Cuando se analizaron sólo los pacientes que recibieron el TAPH tras inducción con Bz, la mediana de duración de la hospitalización fue más corta (17 días), probablemente por un mejor estado de la mucosa digestiva en el momento del trasplante.

La neutropenia febril fue otra de las toxicidades más frecuentemente observadas (84%–89% de los pacientes) siendo la fiebre de origen desconocido el tipo de infección más comúnmente observado (37%–59%). Las bacteriemias constituyeron el 27%, 31% y 6% en el primer, segundo y tercer trabajo, respectivamente. Entre los pacientes que recibieron el TAPH tras una inducción con Bz, sólo un 6% presentaron bacteriemia en comparación con el 27% y 31% observadas en los primeros trabajos. Desconocemos si la menor incidencia de bacteriemia en la última serie de pacientes analizada es debido a una menor inmunosupresión asociada al Bz o una mucosa intestinal mejor conservada que con la quimioterapia convencional administrada en los primeros trabajos. Por otro lado, destacar que la causa de muerte en los dos únicos pacientes que fallecieron por complicaciones del trasplante fue la infección. Uno de ellos lo hizo en el día +51 por una neumonía complicada con un shock séptico por *Klebsiella pneumoniae* y el otro falleció el día +54 debido a un shock séptico por *Acinetobacter spp.* En conjunto no hubo diferencias en la MRT entre los pacientes que recibieron BU(iv)MEL y los que recibieron MEL200.

No se observó ningún caso de EVOH y, aunque la incidencia de toxicidad hepática fue mayor con BU(iv)MEL que con MEL200 (14% versus 0%; $p=0,004$), fue leve (grado I-II), reversible y se resolvió sin necesidad de tratamiento específico en todos los casos. Estos resultados, junto con los observados por otros grupos,^(116,117) confirman la hipótesis de que el uso de la formulación intravenosa de BU presenta un perfil de toxicidad más favorable que la oral ya que al sortear el paso hepático del fármaco se reduce o evita la EVOH, una de las complicaciones más temibles asociadas al uso de altas dosis de BU.

En cuanto a la toxicidad gastrointestinal (nauseas, vómitos y diarrea) también fue grado I-II en todos los casos y no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con BU(iv)MEL o MEL200 (16% versus 13%).

Finalmente, ningún paciente presentó convulsiones asociadas a BU(iv) y otras toxicidades (cardíaca y pulmonar) observadas fueron infrecuentes y leves (Tabla 5).

BU(iv)MEL, por tanto, es un esquema de acondicionamiento bien tolerado y con un perfil de toxicidad superponible al observado con MEL200.

Tabla 5. Toxicidad relacionada con el TAPH acondicionado con BU(iv)MEL, resultados globales de los tres estudios.

Tipo de Toxicidad	Primer artículo (n=55)	Segundo artículo (n=51)	Tercer artículo (n=49)
	(MM en distintas etapas de enfermedad) Núm. de casos (%)	(MM de novo, tras QC como inducción) Núm. de casos (%)	(MM de novo, tras esquemas de inducción basados en Bz) Núm. de casos (%)
Neutropenia febril	46 (84)	43 (84)	42 (89)
FOD	22 (40)	19 (37)	28 (59)
IMD [Bacteriemias]	15 (27) [15 (27)]	16 (31) [16 (31)]	6 (13) [3 (6)]
ICD	9 (16)	8 (16)	8 (17)
Mucositis	47 (85)	45 (88)	34 (72)
Grado I/II	13/34	10/35	7/27
Gastrointestinal	8 (15)	8 (16)	5 (11)
Grado I/II	4/4	5/3	4/1
Hepática	5 (9)	7 (14)	7 (15)
Grado I/II	3/2	3/4	4/3
Otras*	1 (2)	1 (2)	2 (4)
Grado I/II	-/1	-/1	1/1
MRT	2 (3,6)	2 (4)	0

Abreviaturas: Bz: bortezomib; FOD: fiebre de origen desconocido; ICD: infección clínicamente documentada; IMD: infección microbiológicamente documentada; MM: mieloma múltiple; MRT: mortalidad relacionada con el tratamiento; QC: quimioterapia convencional.

*Otras: toxicidad cardíaca, un paciente en el cada uno de los estudios; toxicidad pulmonar, un paciente en el tercer estudio.

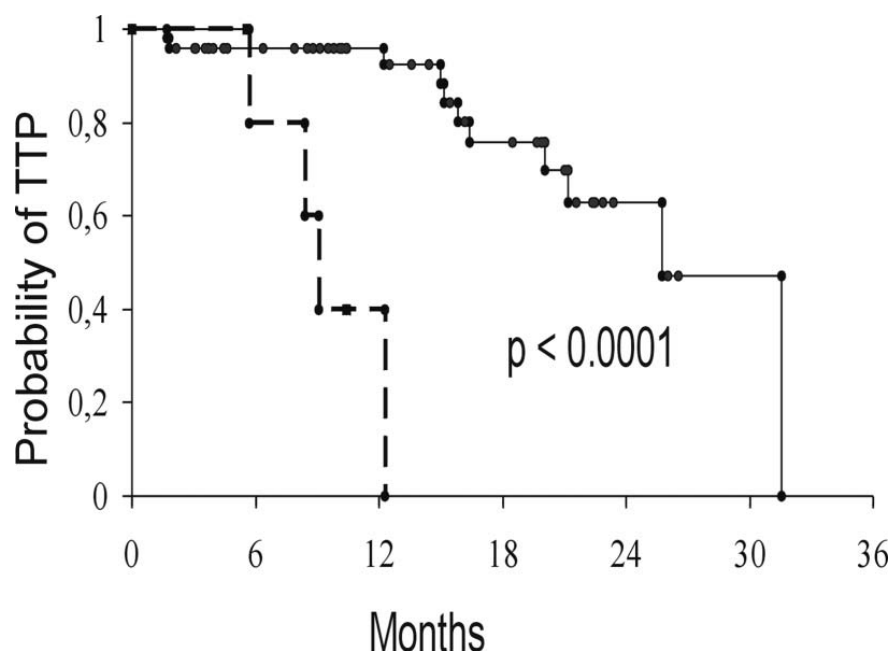
Otro de los objetivos de este proyecto fue evaluar la eficacia anti mieloma de BU(iv)MEL. En el primer trabajo, en el que se incluyeron pacientes tanto en primera línea como en recaída, las RC/cRC tras el trasplante fueron del 49%, similares a las alcanzadas por otros autores con una estrategia de doble trasplante.^(118,119) Aunque este primer análisis tiene sus limitaciones, fundamentalmente el pequeño tamaño de la muestra y la inclusión de pacientes en diferentes fases de enfermedad, la combinación de un perfil de toxicidad asumible y el relevante efecto anti mieloma evaluado a corto plazo justificaba su comparación con MEL200. En esta comparación, objeto del segundo trabajo de la presente Tesis, no se observaron diferencias significativas en la tasa de RG (90% versus 91%) ni en las RC/cRC (51% versus 49%) post trasplante entre los pacientes que recibieron BU(iv)MEL o MEL200. Veintitrés pacientes (45%) mejoraron su respuesta después del trasplante en el grupo tratado con BU(iv)MEL (23,5% alcanzaron RC, 27,5% cRC y 39% RP) y 48 (47%) lo hicieron en el grupo tratado con MEL200 (Tabla 3 del segundo artículo). La tasa de RC/cRC en el grupo BU(iv)MEL fue equivalente a la observada en los pacientes incluidos en el estudio GEM2000 que recibieron el mismo régimen de acondicionamiento pero con BU oral. Nuestros datos, por tanto, confirman la actividad anti mieloma de esta combinación pero sin las complicaciones observadas con la formulación oral de BU.⁽¹⁰⁸⁾

Numerosos trabajos han demostrado que la administración de regímenes de inducción con nuevos fármacos (Bz, talidomida...) se asocia a una eficacia anti mieloma superior a la descrita con la quimioterapia convencional.^(70,71,74,120,121) Estos resultados han motivado que, en la actualidad, los regímenes de inducción estándar para los pacientes jóvenes con MM incluyan uno o más de estos nuevos agentes. El interés añadido del tercer estudio presentado en esta Tesis, por tanto, deriva de la evaluación de la eficacia anti mieloma de BU(iv)MEL en pacientes con MM tratados con esquemas de inducción que incorporan algunos de estos nuevos fármacos. Partiendo de unas tasas de respuesta tras el tratamiento de inducción superiores a las alcanzadas con quimioterapia convencional en los estudios previos (RG 95,5%, RC 23,5% y MBRP 19%), las tasas de RG, RC y MBRP obtenidas tras el TAPH fueron del 100%, 49% y 32%, respectivamente. En total, 23 (49%) pacientes mejoraron su respuesta después del trasplante poniendo de manifiesto la acción complementaria de la combinación de la

inducción seguida de intensificación con TAPH.^(122,123) Por otro lado, y teniendo en cuenta que las comparaciones directas no son posibles, en varios ensayos fase III en los que se han utilizado regímenes de inducción con nuevos fármacos seguidos de TAPH acondicionado con MEL200, el incremento en la tasa RC tras el trasplante osciló entre el 11% y el 21%^(70,74,121,122) mientras que en nuestro trabajo el incremento en la tasa de RC tras BU(iv)MEL fue del 25,5%, lo que subraya la eficacia anti tumoral de este régimen. Finalmente y aunque no son directamente comparables, los resultados obtenidos con el acondicionamiento BzMEL200 (tasa de RC del 10–32% y de MBRP o mejor del 70%–100%)^(95,98) son similares a los observados por nosotros.

La alta tasa de respuesta alcanzada tras el trasplante con BU(iv)MEL se tradujo en SLP y THP prolongadas en los tres estudios. Así, en el primer trabajo el THP al año fue del 87% (95% intervalo de confianza (IC), 82–92%). Al hacer un subanálisis comparativo de los pacientes que recibieron el TAPH acondicionado con BU(iv)MEL como primer trasplante frente a los que lo recibieron como segundo trasplante, la tasa de THP al año entre los primeros fue del 92% (IC 88–96%), mientras que en el grupo de segundos trasplantes sólo 2 de los 6 pacientes mantenían al año la respuesta alcanzada tras el trasplante (Figura 3).

Figura 3. Tiempo hasta la progresión en pacientes con mieloma múltiple sometidos a TAPH acondicionado con BU(iv)MEL como primer trasplante (—) versus como tratamiento de rescate tras recaída de un trasplante previo (- - -).



En el estudio de casos y controles, no existieron diferencias significativas entre los dos grupos en las tasas de RC/cRC post trasplante aunque se observó una tendencia favorable en términos de SLP y THP en los pacientes tratados con BU(iv)MEL a pesar de que el 19% de los pacientes del grupo control recibieron un doble trasplante.^(107,112) Así, con una mediana de seguimiento de 50 y 63 meses, 30 pacientes habían progresado en el grupo BU(iv)MEL y 82 en el grupo control y la mediana de SLP fue de 33 y 24 meses, respectivamente (Figura 4). La tasa de SLP a los 6 años fue del 23% en el grupo BU(iv)MEL frente al 17% en el grupo control ($p= 0,1$). Finalmente, la mediana de THP fue de 37 meses en el grupo BU(iv)MEL frente a 26 meses en el grupo control ($p= 0,1$) (Figura 5).

Figura 4. Supervivencia libre de progresión en el grupo BU(iv)MEL (—) y el grupo control (⋯).

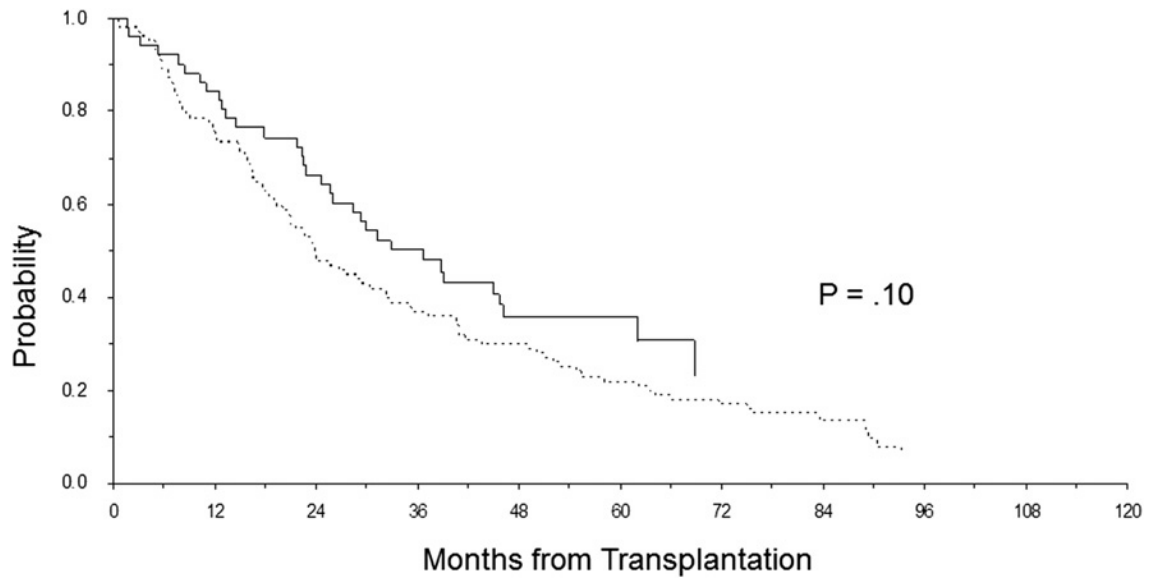
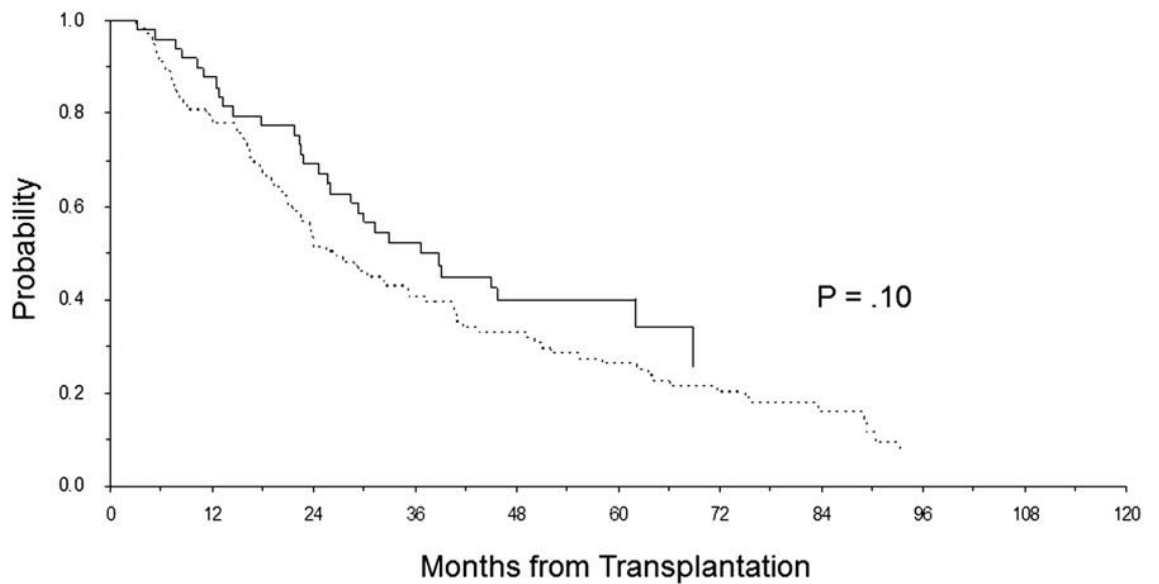


Figura 5. Tiempo hasta la progresión en el grupo BU(iv)MEL (—) y grupo control (⋯).



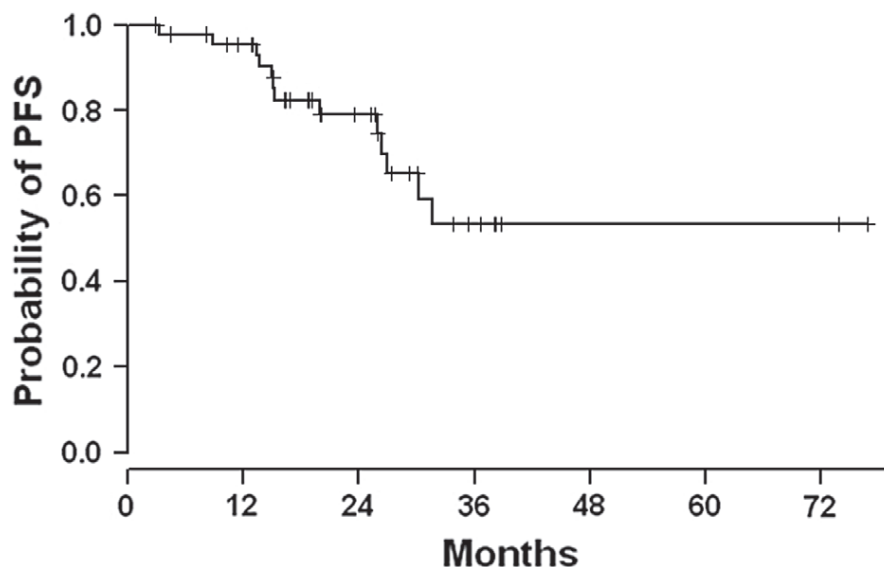
A pesar de las limitaciones derivadas de un estudio con controles históricos, nuestros resultados sugieren que BU(iv)MEL se acompaña de un beneficio en la duración de la respuesta, reflejada en una prolongación de 11 meses en el THP y en la SLP (Figuras 4 y 5), similar a la observada con BU oral y MEL en el estudio GEM2000 (41 meses vs. 31 meses; $p=0,009$).⁽¹⁰⁸⁾ Esta superior SLP y THP con BUMEL también ha sido observada recientemente por investigadores del MD Anderson en los resultados preliminares de un estudio fase III en el que compararon BU(iv)MEL (49 pacientes) con MEL200 (43 pacientes). La dosis de BU administrada fue de 130 mg/m^2 durante 4 días y la de MEL de 140 mg/m^2 . La tasa de RC y de cRC o mayor a los 3 meses tras el TAPH fue superior en los pacientes tratados con MEL200 (RC: 35% versus 16%, \geq cRC: 47% versus 27%, respectivamente; $p=0,05$) pero la SLP desde el día +90, fue significativamente más prolongada en los pacientes que recibieron BU(iv)MEL (no alcanzada versus 20 meses, respectivamente; $p=0,036$).⁽¹²⁴⁾

La discrepancia observada entre la tasa de RC/cRC (mayor con MEL200) y la duración de SLP (más prolongada con BU(iv)MEL) podría deberse a una mejor calidad de la respuesta (citorreducción más profunda) con los regímenes que incluyen BU⁽¹⁰⁸⁾ Aunque no disponemos de estudios de ERM que corroboren (o desmientan) esta hipótesis negativa. En este sentido, la realización de estudios que incluyan métodos de detección de ERM más sensibles (como los que actualmente lleva a cabo el GEM en el ensayo GEM2012) ayudarán a responder esta cuestión.⁽¹²⁵⁾

Otro marcador indirecto de la actividad anti mieloma de BU(iv)MEL, y aunque las comparaciones formales no se pueden realizar entre diferentes estudios, se derivan de los resultados de nuestro segundo trabajo que muestra una duración de la SLP con BU(iv)MEL más prolongada que la obtenida en otras series de pacientes que recibieron un único TAPH preparado con MEL (21–30,6 meses)^(16,17,107) y similar a la alcanzada en ensayos que incluían estrategias de TAPH en tándem.^(118,119,126)

Por último, la eficacia a largo plazo de BU(iv)MEL también se confirma en nuestro tercer trabajo donde, con una mediana de seguimiento de 24,5 meses la mediana de SLP no había sido alcanzada (Figura 6) y siete (15%) pacientes permanecían vivos y con una RC prolongada más de tres años después del trasplante.

Figura 6. Supervivencia libre de progresión en pacientes con MM tratados con BU(iv)MEL y TAPH tras un tratamiento de inducción basado en bortezomib.



Respecto a la SG, en el segundo estudio la mediana de SG fue de 65,5 y 63 meses en el grupo BU(iv)MEL y MEL respectivamente ($p= 0,86$) (Figura 7). En los otros dos estudios la mediana SG no se había alcanzado, aunque el seguimiento en estos es limitado (15 y 24,5 meses) (Figura 8). Además, dada la disponibilidad actual de un gran número de alternativas terapéuticas para los pacientes con MM en recaída, se necesitan seguimientos muy prolongados para hallar diferencias en la SG entre diferentes regímenes.

Figura 7. Supervivencia global en el grupo BU(iv)MEL (—) y grupo control (···).

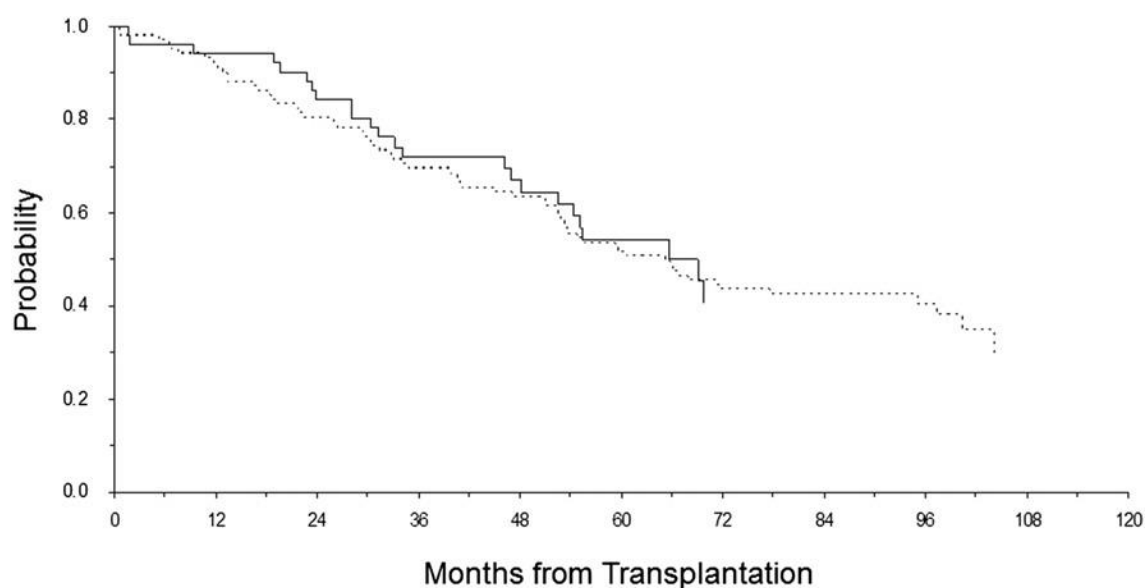
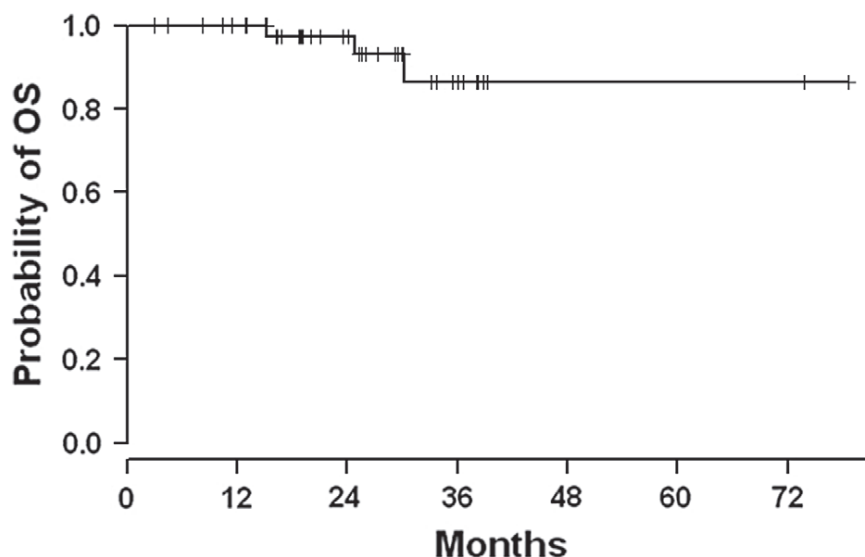


Figura 8. Supervivencia global en pacientes con MM tratados con BU(iv)MEL y TAPH tras un tratamiento de inducción basado en bortezomib.



Como hemos señalado en la introducción de esta Tesis, en los últimos años la activa y relevante investigación en el campo del MM ha dado lugar a que asistamos a una importante evolución y cambio en el tratamiento de los pacientes jóvenes con MM de nuevo diagnóstico en todas las fases de su enfermedad. Actualmente, la estrategia terapéutica para este subgrupo de pacientes incluye un tratamiento de inducción basado en tres fármacos incluyendo siempre bortezomib y habitualmente un IMiD (talidomida o lenalidomida), y tratamientos posteriores de consolidación y/o mantenimiento variables tanto por los fármacos que los componen como por su duración. En cuanto al papel del TAPH como terapia de intensificación, ha surgido un debate respecto a si debe considerarse estándar para todos los pacientes en la primera línea o podría aplazarse como rescate tras una hipotética recaída. Por este motivo, incluimos en este proyecto de Tesis un cuarto artículo de revisión publicado en 2012, y en el que se analizan los avances en el tratamiento de los pacientes con MM candidatos a recibir un TAPH. Este trabajo subraya las diferentes líneas de investigación y de debate en las distintas etapas del tratamiento en pacientes jóvenes con MM, incluyendo los esquemas pre y post trasplante más usados, los regímenes de acondicionamiento alternativos, el papel del TAPH en sí mismo y el momento en el que

realizarlo, así como las estrategias en tándem y las indicaciones de un segundo trasplante como tratamiento de rescate (Anexo 2).

En esta revisión concluimos que el TAPH debería ser ofrecido a todos los pacientes jóvenes con MM de nuevo diagnóstico como parte de una estrategia terapéutica más global que integre los nuevos fármacos en los tratamientos de inducción y en los tratamientos de consolidación y mantenimiento post trasplante, lo que se ha confirmado recientemente en diferentes trabajos.^(59-61,121,127) También subrayamos el interés de la investigación enfocada a optimizar la eficacia y seguridad del régimen de acondicionamiento administrado previo al TAPH.⁽¹¹⁷⁾ Este interés se ha visto confirmado por los diferentes grupos que están explorando BU(iv)MEL,^(124,128) entre ellos, cabe destacar el del GEM que en su ensayo GEM2012 contempla, tras una inducción con bortezomib, lenalidomida y dexametasona, un TAPH donde los pacientes son aleatorizados a recibir BU(iv)MEL o MEL200 como acondicionamiento.⁽¹²⁵⁾ Finalmente subrayando la relevancia de este campo de investigación, recientemente otro grupo ha publicado los resultados de BU(iv)MEL asociado a Bz como régimen de acondicionamiento frente a MEL200 en un grupo de pacientes control contemporáneo, observándose una tasa de SLP al año superior en los pacientes que recibieron BU(iv)MEL y Bz sin MRT ni EVOH.⁽¹²⁹⁾

En la actualidad, y desde nuestro punto de vista, el TAPH debería seguir considerándose como parte esencial del tratamiento de primera línea en los pacientes con MM de nuevo diagnóstico hasta los 65-70 años de edad. Como hemos discutido, este procedimiento puede mejorar su eficacia anti tumoral mediante el diseño de regímenes de acondicionamiento más eficaces y que mantengan un perfil de toxicidad aceptable. En este sentido, y con las limitaciones de este trabajo de investigación, creemos que los datos aportados sobre BU(iv)MEL como régimen de acondicionamiento previo a un TAPH en pacientes con MM en este proyecto de Tesis son relevantes y justifican continuar investigando este régimen en un contexto terapéutico actual.^(117,124,125,128)

7. CONCLUSIONES

Este proyecto de Tesis Doctoral se ha centrado en la evaluación de la combinación de busulfán intravenoso y melfalán como régimen de acondicionamiento previo al trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en pacientes jóvenes con mieloma múltiple. Sus conclusiones son:

1. La cinética de recuperación hematopoyética observada después de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos con busulfán intravenoso y melfalán como régimen de acondicionamiento es similar a la habitualmente observada con este procedimiento.
2. Busulfán intravenoso y melfalán es un régimen de acondicionamiento bien tolerado, siendo la mucositis la toxicidad más frecuente.
3. Busulfán intravenoso y melfalán como régimen de acondicionamiento en pacientes tratados con esquemas de inducción basados en bortezomib se acompaña de una toxicidad aceptable, siendo la fiebre neutropénica la complicación más frecuentemente observada.
4. La toxicidad hepática observada con busulfán intravenoso y melfalán fue leve en todos los casos y ningún paciente desarrolló enfermedad venooclusiva hepática.
5. Busulfán intravenoso y melfalán como régimen de acondicionamiento mostró una alta eficacia anti mieloma asociada a un incremento relevante en las tasas de MBRP o mejor tras el trasplante de entre el 29% y el 38,5% de los pacientes, independientemente del tratamiento de inducción administrado.
6. El aceptable perfil de toxicidad de busulfán intravenoso y melfalán y su elevada actividad anti mieloma, justifica el desarrollo de estudios aleatorizados que confirmen si los beneficios observados en este trabajo de Tesis se reproducen en el contexto actual de tratamiento de los pacientes jóvenes con mieloma múltiple.

8. ANEXOS

8.1. Anexo 1. Valoración de la toxicidad relacionada con el TAPH. ⁽¹¹⁴⁾

Anexo 1. Valoración de la toxicidad relacionada con el procedimiento (Escala de Bearman)

Toxicidad	Grado I	Grado II	Grado III
Estomatitis	Dolor o úlceras que no requieren analgesia continua IV	Dolor o úlceras que requieren analgesia continua IV	Úlceras graves o mucositis que requieren intubación o producen neumonía por aspiración
Intestinal	Diarrea acuosa >500 mL/día no atribuible a infección	Diarrea >2000 mL/día; o heces hemorrágicas sin compromiso hemodinámico; o subileo, no atribuibles a infección	Íleo que requiere sonda nasogástrica o cirugía; o enterocolitis hemorrágica con compromiso hemodinámico
Hepática	Aumento de bilirrubina (2-6 mg/dL); o de GOT (x2-x5); o peso (2,5-5%) no atribuible a ICC	Aumento de bilirrubina (6-20 mg/dL); o de GOT (>x5); o aumento de peso (>5%) sin ICC; o ascitis clínica o ecográfica (>100 mL)	Disfunción hepática severa; bilirrubina >20 mg/dL; o encefalopatía; o ascitis con compromiso respiratorio
Cardíaca	Alteraciones del ECG mínimas que no requieren intervención médica; o cardiomegalia asintomática	Alteraciones en el ECG moderadas que responden al tratamiento; o necesidad de monitorización continua; o ICC que responde al tratamiento	Alteraciones del ECG severas que no responden al tratamiento; o lo hacen parcialmente; ICC con poca respuesta al tratamiento; o disminución en el voltaje >50%
Pulmonar	Disnea sin cambios en radiografía de tórax o cambios intersticiales mínimos asintomáticos no atribuibles a ICC o a infección	Disnea con infiltrados intersticiales localizados; o disminución basal de pO ₂ >10% sin ventilación mecánica o mascarilla de O ₂ >50%, no atribuible a ICC no infección	Cambios intersticiales que requieren ventilación mecánica o mascarilla de O ₂ >50%, no atribuibles a infección o ICC.
Renal	Aumento inferior a 2x la creatinina basal	Aumento > 2x la creatinina basal sin precisar diálisis	Diálisis
Neurológica (SNC)	Somnolencia, pero se puede despertar y está orientado	Somnolencia y confusión que persiste tras despertar; o otros síntomas de SNC con pérdida de conciencia no atribuibles a infección, sangrado o medicación	Convulsiones y coma no atribuibles a sangrado, infección o medicación

Abreviaturas: ECG: electrocardiograma; GOT: transaminasa glutámico oxalacética; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; IV: intravenosa; SNC: sistema nervioso central.

NOTA: El grado IV en todos los tipos de toxicidades corresponde a éxitus

8.2. Anexo 2. Artículo.

Blanes M, de la Rubia J.

Role of autologous bone marrow transplant in multiple myeloma.

Current Opinion Oncology. 2012; 24:733–741.

REVIEW



Role of autologous bone marrow transplant in multiple myeloma

Margarita Blanes^{a,b} and Javier de la Rubia^{a,c}

Purpose of review

The treatment of newly diagnosed multiple myeloma has evolved rapidly over the recent years. In younger patients, autologous stem cell transplantation (ASCT) is still considered the standard of care, but the availability of new effective drugs with novel mechanisms of action in the last decade has resulted in a new scenario that has caused the role of transplantation itself to be currently undergoing scrutiny.

Recent findings

Maintaining the response of first-line therapy is an important objective in multiple myeloma, where despite intensive therapy followed by ASCT the majority of patients will relapse. In this field, the recent results of different consolidation and maintenance therapies after transplant are very encouraging. These strategies have come to stay and will play an essential role in the next future to improve the prognosis of young patients with newly diagnosed multiple myeloma. Finally, new conditioning regimens will also be tested in the forthcoming years in an attempt to further improve posttransplant responses.

Summary

Multiple myeloma ASCT must be integrated within a more global therapeutic approach including new and more effective induction, consolidation, and maintenance approaches. Efforts aimed in the development of more effective and less toxic preparative regimens to further augment disease control are also warranted.

Keywords

conditioning regimens, consolidation, maintenance, multiple myeloma, transplantation

INTRODUCTION

Since the mid-1990s, autologous stem cell transplantation (ASCT) has been considered the standard of care for frontline therapy in patients up to 65–70 years with newly diagnosed multiple myeloma [1,2]. The widespread use of ASCT and the introduction into clinical practice of the novel agents, bortezomib and the immunomodulatory derivatives (IMiDs) thalidomide and lenalidomide, have significantly contributed to major advances in multiple myeloma therapy and prognosis [3,4]. In younger patients, the novel agents have been incorporated into the therapeutic algorithm as part of induction therapy before ASCT and as consolidation and maintenance after transplantation aimed to further increase the rate of high-quality responses and improve both progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) [5–7]. On the other hand, the high antimyeloma efficacy of the novel agents has led some groups to test these drugs upfront without transplantation, questioning if ASCT should be part of initial therapy in all eligible patients.

This article presents an overview of the most recent and important studies of ASCT in multiple myeloma and focuses on the main areas of current debate including the role of the different induction regimens, the optimal timing for ASCT, the use of new conditioning regimens, and the impact of the administration of novel agents in post-ASCT therapies (consolidation and maintenance).

ROLE AND TIMING OF TRANSPLANTATION

ASCT has been considered the standard of care for younger patients with newly diagnosed multiple myeloma based on the increased rate of complete

^aHematology Service, University Hospital La Fe, Valencia, ^bProgram of Doctorate of Internal Medicine, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona and ^cUniversidad Católica de Valencia, Valencia, Spain

Correspondence to Javier de la Rubia, MD, Hematology Service, University Hospital La Fe, Bulevar Sur, s/n, 46026 Valencia, Spain. Tel: +34 96 124 4192; fax: +34 96 124 6201; e-mail: delarubia_jav.@gva.es

Curr Opin Oncol 2012, 24:733–741

DOI:10.1097/CCO.0b013e328358f686

Hematologic malignancies

KEY POINTS

- Several multicenter trials are investigating the question of transplant upfront vs. novel agent combination with transplant reserved for relapse. In the meanwhile, ASCT with novel agent induction regimens must be considered the standard of care for young patients with newly diagnosed multiple myeloma.
- Posttransplant consolidation and maintenance therapies are currently being evaluated in an attempt to prolong progression-free and overall survival, but no clinical trial has specifically compared both strategies to assess the benefit of one approach over the other.
- In patients with myeloma, lenalidomide maintenance can effectively delay disease progression after transplantation, but it is unclear whether there will be an impact on survival.
- Alternative preparative regimens before transplantation are being actively tested. However, until definitive results are available, MEL200 should still be considered as the standard conditioning regimen for these patients.

response (CR) and prolonged PFS compared with conventional chemotherapy in several randomized phase III studies [8,9]. However, a systematic review and meta-analysis have failed to show a significant benefit with single ASCT in terms of OS [10]. This fact and the high overall and CR rates achieved by new induction therapies have caused the role of transplantation itself to be currently undergoing scrutiny and increasing numbers of physicians, particularly in the United States, are currently opting to collect stem cells early and deferring transplant at the time of relapse [11]. Recent data from a retrospective study seem to support this approach. In this report, early vs. delayed ASCT was evaluated in 290 patients with untreated multiple myeloma who received IMiD-based initial therapy. Patients who underwent ASCT within 12 months of diagnosis were considered undergoing early ASCT, while those patients undergoing ASCT more than 12 months after diagnosis were considered delayed transplant. The time to progression (TTP) after ASCT and the 4-year OS rate from diagnosis were similar between the early and delayed transplant groups, suggesting comparable ASCT outcomes when applying this strategy early in the course of disease or in a deferred manner after failure of continued initial therapy [12]. Furthermore, none of the three randomized trials focusing on whether transplant should be carried out upfront or delayed to relapse have showed a survival benefit with early ASCT, although in one study early ASCT was associated with a longer event-free survival (EFS) [13–15].

On the contrary, preliminary data of a prospective phase III trial conducted by the Italian myeloma group show different results [16]. In this study, patients are randomized to consolidation with six cycles of melphalan, prednisone, and lenalidomide (MPR) or tandem ASCT following four cycles of induction therapy with lenalidomide plus low-dose dexamethasone. In addition, patients are randomized following consolidation to receive either lenalidomide maintenance until relapse or no maintenance. The 18-month PFS was 68% in the MPR and 78% in the tandem ASCT arm ($P=0.006$). Not unexpectedly, grade 3 or 4 hematologic toxicity was significantly greater for patients undergoing transplant, as were infections and gastrointestinal toxicity. In addition, two large multicenter trials, one of them headed by the European Myeloma Network and the other performed by a consortium of centers in France and the United States, are currently ongoing trying to investigate this question of transplant upfront vs. novel agent combination with transplant reserved for relapse. The results of all these trials will provide important information regarding treatment decisions for specific patient populations and may identify patients in whom transplant upfront is important, vs. those in whom transplant could be delayed until later on in the treatment sequence. In the meanwhile, ASCT with novel agent induction regimens should still be considered as the standard of care for young patients with newly diagnosed multiple myeloma [2,17].

DOUBLE AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION

Originally, single vs. double ASCT for newly diagnosed multiple myeloma was designed to evaluate whether further cytotoxic dose intensification improved the outcome in comparison with a single course of high-dose therapy (HDT). Five randomized trials directly addressed this question [18–22] and the results are conflicting. In particular, while extended EFS with double ASCT was observed in most of the trials, an OS benefit was demonstrated in only two of them. A meta-analysis of data pooled from these trials confirmed improved response rates and EFS with tandem transplant but failed to show superior OS [23]. More recently, a report of long-term outcomes of several trials of ASCT confirmed superior results offered by double ASCT in comparison with a single transplantation [24], especially in patients not achieving very good partial response (VGPR) after the first ASCT [18,19]. However, a major limitation of these studies was their lack of power to demonstrate the equivalence of one vs. two

transplants for patients with high-quality responses after the first course of HDT. With the recent availability of highly effective novel agents, the role of single vs. double ASCT is being explored in the context of prospective, randomized clinical trials, such as that currently headed by the Bone Marrow Transplant Clinical Trials Network.

Thus, based on the current results, and until additional data from prospective, clinical trials are available [25–28], the International Myeloma Working Group (IMWG) suggests considering second ASCT in those patients who fail to achieve at least VGPR after the first ASCT [2].

INDUCTION REGIMENS PRIOR TO AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION

The goal of induction treatment before ASCT is to achieve the highest possible response rate while avoiding impairment of stem cell collection and significant toxicity that could preclude intensive therapy. Recent data indicate that three-agent induction regimens, containing at least one novel drug, are associated with the higher CR/VGPR rate and are now considered as the standard of care prior to ASCT (Table 1), although in the absence of randomized studies comparing different regimens, it is difficult to recommend one over other [2] and the clinician may select the most appropriate treatment depending on patient comorbidities and disease characteristics [17,25,27–36].

POSTTRANSPLANTATION STRATEGIES: CONSOLIDATION AND MAINTENANCE

Maintaining the response of first-line therapy is an important objective in multiple myeloma, where even the most intensive therapy followed by ASCT is usually unable to extend PFS to beyond 36 months. Two different concepts regarding treatment after the initial induction therapy exist: consolidation vs. maintenance therapy. Whereas consolidation typically consists of the application of a short treatment whose aim is deepening the response achieved with the initial therapy, maintenance is applied for a prolonged period of time with the goal of preventing tumor progression. To date, no clinical trial has specifically compared consolidation vs. maintenance approaches to assess the benefit of one approach over the other.

Consolidation

Bortezomib has been administered as the consolidation treatment after ASCT alone [37] or in

combination with other drugs [33,38,39^{***}] (Table 2). The most interesting results have been reported in 39 thalidomide-naïve and bortezomib-naïve patients who were in CR or VGPR after ASCT and receiving four courses of bortezomib–thalidomide–dexamethasone (VTD) consolidation [38]. Immunofixation CR increased from 15% after ASCT to 49% after VTD. Molecular remissions were 3% after transplant and 18% after VTD. With a median follow-up of 42 months, no patient in molecular remission relapsed, whereas 11 relapses were seen in the group that did not achieve molecular remissions. VTD combination has also been administered as consolidation therapy in a randomized, phase III study, conducted by the GIMEMA group. In this trial, patients were randomized to receive VTD or thalidomide–dexamethasone as induction regimen before and consolidation after double ASCT [39^{***}]. CR (60.6 vs. 46.6%) and CR or near CR rates (73.1 vs. 60.9%) were significantly higher after consolidation for VTD-treated vs. thalidomide–dexamethasone-treated patients. Furthermore, VTD consolidation significantly increased CR and CR or near CR rates, but thalidomide–dexamethasone did not. With a median follow-up of 30.4 months from the start of consolidation, PFS at 3 years was significantly longer for the VTD group (60 vs. 48% for the thalidomide–dexamethasone group).

Results from the IFM 2008 trial phase II have also been recently updated. In this trial, patients with newly diagnosed multiple myeloma received three cycles of lenalidomide–bortezomib–dexamethasone before ASCT and two after transplant followed by 1 year of maintenance with lenalidomide [33]. Consolidation therapy upgraded response in 26% of patients, achieving 48% CR or better, 39% stringent CR, and 3% molecular remissions. At the time of reporting, lenalidomide maintenance did not improve response rate.

Maintenance

Thalidomide as maintenance treatment has been widely studied in young patients after ASCT [40^{*}]. Results show that the use of thalidomide is a possible option that increases PFS and, albeit to a lesser degree, OS especially when combined with steroids. However, thalidomide maintenance is associated with a high incidence of side-effects and the duration of therapy should potentially be limited to 1 year or less in order to limit the risk of significant toxicity. Finally, it should not be offered to patients with FISH-defined, poor-risk cytogenetics, because of the poor outcome in this subgroup of patients (Table 2) [24,41,42,43^{*}].

Hematologic malignancies

Table 1. Studies using induction with three drugs in preparation for ASCT

Study	No. of patients	Induction	Response rate before ASCT (%)	Response rate after ASCT (%)	PFS	OS	P value
Phase III							
MCR [29]	555 vs. 556	CTD × 6 vs. CVAD × 6	≥VGPR (CR) 43 (13) vs. 19.5 (8)	≥VGPR (CR) 74 (50) vs. 62 (37)	27 vs. 25 months	NR ^a vs. 63 months	<0.05 for CR
HOVON/GMMG [28]	308 vs. 305	PAD × 3 vs. VAD × 3	≥VGPR (≥nCR) 42 (11) vs. 15 (5)	≥VGPR (CR) 60 (21) vs. 40 (9)	46 vs. 42% (3 years)	78 vs. 71% (3 years)	<0.05 for CR, PFS, and OS
GIMEMA [25]	236 vs. 238	VTD × 3 vs. TD × 3	≥VGPR (CR/nCR) 62 (19/12) vs. 28 (5/6)	≥VGPR (CR/nCR) 79 (38/14) vs. 58 (23/8) ^b	68 vs. 56% (3 years)	86 vs. 84% (3 years)	<0.05 for CR and PFS
PETHEMA/GEM [30]	130 vs. 127 vs. 129	VTD × 6 vs. TD × 6 vs. CC × 4/V × 2	≥VGPR (CR) 60 (35) vs. 29 (14) vs. 36 (22)	≥VGPR (CR) 65 (46) vs. 40 (24) vs. 51 (38)	NR vs. 27 vs. 38 months	76% vs. 4 years in three arms	<0.05 for CR and PFS
IFM [31]	100 vs. 99	vID × 4 vs. VD × 4	≥VGPR (CR) 49 (13) vs. 36 (12)	≥VGPR (CR) 74 (29) vs. 58 (31)	26 ^c vs. 30 months	No differences	<0.05 for ≥VGPR
Phase II							
Reader [32]	33	VDC × 4	≥VGPR (≥nCR) ^d 71 (46)	≥VGPR (≥nCR) ^e 74 (70)	NA	NA	NA
IFM [33]	31	RVD × 3	≥VGPR (CR/sCR) 62 (6/17)	≥VGPR (CR/sCR) 68 (6/36)	NA	NA	NA
DSMM [27]	148	RAD × 4	≥VGPR (CR) 52 (13)	NA	NA	NA	NA
EVOLUTION [34]	48 vs. 42 vs. 33 vs. 17	VDCR vs. VDR vs. VDC vs. VDC-mod	≥VGPR (CR/sCR) 33 (5/3) vs. 32 (7/2) vs. 13 (3/0) vs. 41 (12/12)	NA	86 vs. 83% vs. 93 vs. 100% (1 year)	92 vs. 100% vs. 100% (1 year)	NA
MMRC [35]	72/49 undergo ASCT	RVDD × 4	≥VGPR (nCR/CR) ^f 63 (13/22)	≥VGPR (CR/sCR) ^f 85 (37/24)	93.3% ^g (1.5 years)	NA	NA
Retrospective study							
Kivan [36]	34 vs. 53 vs. 63	RD × 4 vs. CRD × 4 vs. CyBoD × 4	≥VGPR (≥nCR) 35 (12) vs. 30 (2) vs. 65 (41)	NA ^h	38 vs. 28 vs. 32 months	88 vs. 79 vs. 88% (3 years)	<0.05 for CR

ASCT, autologous stem cell transplantation; CC, conventional chemotherapy; CRD, cyclophosphamide, lenalidomide, dexamethasone; CR, complete response; CTD, cyclophosphamide, ifthalidomide, dexamethasone; CVAD, cyclophosphamide, vincristine, adriamycin, dexamethasone; CyBoD, cyclophosphamide, bortezomib, dexamethasone; m, months; NA, not available; NR, not reached; nCR, near CR; OS, overall survival; PAD, bortezomib, adriamycin, dexamethasone; PFS, progression-free survival; RD, lenalidomide, dexamethasone; RAD, lenalidomide, dexamethasone; RVD, lenalidomide, bortezomib, pegylated liposomal doxorubicin, dexamethasone; sCR, stringent CR; TD, thalidomide, dexamethasone; TV, thalidomide-bortezomib; V, bortezomib; VD, vincristine, dexamethasone; VAD, vincristine, adriamycin, dexamethasone; VDC/C-mod, bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide/modified dose of cyclophosphamide; VGPR, very good partial response.

^aThere was a trend for a survival benefit with CTD induction in patients with favorable FISH (P=0.11).

^bRate of VGPR (CR/nCR) after first ASCT. Rates of CR, nCR, and ≥VGPR were significantly higher in the VTD group than TD after second ASCT.

^cThis study was not designed to examine the impact of induction in PFS because consolidation and maintenance regimens were neither mandatory nor defined per protocol.

^dResponse rate for 28 patients that completed 4 cycles.

^eResponse rate for 23 patients that underwent ASCT.

^fOnly results of patients who were allocated to ASCT.

^gOverall, 80 of 150 patients underwent ASCT; in RD group patients were often not elected to ASCT.

Table 2. Consolidation and maintenance strategies after ASCT

Study group	No. of patients	Induction	Consolidation or maintenance	Response rate before consolidation/maintenance (%)	Improvement in response (%)	EFS/PFS (months)	OS	P value
Consolidation								
NMSG [37]	370	CC	V × 6 vs. placebo	≥VGPR 39% in both groups	≥VGPR 70 vs. 58	27 vs. 28	90%, 2 years in both groups	<0.05 for upgraded response and PFS
Ladetto [38]	39	CC	VTD × 4	≥CR (MR) 15 (3)	≥CR (MR) 49 (18)	60	89% (3 years)	<0.05 for upgraded response and PFS by VTD
GIMEMA [39**]	321	VTD vs. TD	VTD × 2 vs. TD, 70 days	≥nCR 63 vs. 55	≥nCR (CR) 73 (61) vs. 61 (47)	60 vs. 48% (3 years)	NR	<0.05 for upgraded response and PFS by VTD
IFM [33]	30	RVD	RVD × 2 → Len maintenance	≥CR (sCR) 42 (36)	≥CR (sCR/MR) 48 (39/3)	NA	NA	NA
Maintenance								
TT2 [24]	668	TT2 + T vs. TT2	TT2 + T vs. TT2	NA	CR 62 vs. 43	65% vs. 44% (4 years)	Follow-up 87 months OS extended in T arm	<0.05 for upgraded response, PFS and OS by T
IFM9902 [24]	597	VAD	T + Pam vs. Pam vs. none	≥VGPR 50 vs. 47 vs. 47	≥VGPR 67 vs. 55 vs. 57	52 vs. 37 vs. 36% (3 years)	74 vs. 70 vs. 70% (5 years)	<0.05 for upgraded response and EFS
HOVON [41]	556	TAD vs. VAD	T vs. IFN	≥VGPR (CR) 54 (14) vs. 44 (12)	≥VGPR (CR) 66 (31) vs. 54 (23)	34 vs. 25	73 vs. 60	<0.05 for upgraded response and PFS
NCIC CTG [42]	332	NA	T + prednisone vs. none	NA	NA	28 vs. 17	68 vs. 60% (4 years)	<0.05 for PFS
MRC [43**]	493	CTD vs. CVAD	T vs. none	NA	Similar in both groups	30 vs. 23	75 vs. 80%, (3 years)	<0.05 for PFS
HOVON/GMMG [28]	613	PAD vs. VAD	V vs. T (2 years)	≥nCR (CR) 30 (21) vs. 16 (9)	≥nCR (CR) 50 (38) vs. 38 (26)	48 vs. 42% (3 years)	78 vs. 72% (3 years)	<0.05 for upgraded response, and PFS and OS ^a
PETHEMA/GEM [44*]	266	TD vs. VTD vs. CC/N	TV vs. T vs. FN (3 years)	≥VGPR (CR) 75 (52) vs. 72 (49) vs. 72 (50)	CR rate improvement 23 vs. 11 vs. 19	78 vs. 63 vs. 49% (2 years)	No differences	<0.05 for PFS
CALGB [45**]	460	Various	Len vs. placebo	CR 29 vs. 34	NA	46 vs. 27 (TTP)	15% of deaths vs. 23% of deaths	<0.05 for TTP and OS
IFM 2005-02 [46**]	614	VAD or VD	Len vs. placebo	≥VGPR (CR) 61 (5) vs. 59 (8)	≥VGPR (CR) 84 (29) vs. 76 (27)	41 vs. 23	73 vs. 75%, (4 years)	<0.05 for upgraded response and PFS

CC, conventional chemotherapy; CR, complete response; CTD, cyclophosphamide, thalidomide, dexamethasone; CVAD, cyclophosphamide, vincristine, adriamycin, dexamethasone; EFS, event-free survival; FN, interferon; Len, lenalidomide; MR, molecular remission; NA, not available; nCR, near CR; NR, not reached; OS, overall survival; Pam, pamidronate; PFS, progression-free survival; RVD, lenalidomide, bortezomib, dexamethasone; T, thalidomide; TAD, thalidomide, adriamycin, dexamethasone; TD, thalidomide, dexamethasone; TD, thalidomide, dexamethasone; TTP, time to progression; sCR, stringent CR; V, bortezomib; VAD, vincristine, adriamycin, dexamethasone; VGPR, very good partial response; VTD, bortezomib, thalidomide, dexamethasone; VD, bortezomib, dexamethasone; YD, bortezomib, dexamethasone.
^aDifferent regimens during induction therapy limit comparability between two maintenance arms.

Hematologic malignancies

Table 3. New preparative regimens for ASCT

Study	No. of patients	Time of ASCT	Induction	Conditioning regimen	Response before ASCT (%)	Response after ASCT (%)	TRM (%)	PFS
Kazmi, Phase II [49]	60	Uplift and salvage	NA	Cy + T + MEL140	≥PR 68	≥VGPR (CR/sCR) 55 (9/3)	0	18.2 months
Faber, Retrospective [50]	76 vs. 103	Uplift	Various	BEAM vs. MEL140/200	≥PR (CR): 96 (29) vs. 91 (5%); P < 0.001	NA	No differences	36 vs. 20% (5 years) (P = 0.01)
Gasparello, Retrospective [51]	104 vs. 103	Uplift	CC vs. new drugs	BCNU+ MEL200 vs. MEL200	NA	≥VGPR 45 vs. NA	3 vs. 4	EFS, 41.7 vs. 21.6 months (P = 0.01)
Blanes, Phase II and case-control [52]	51 vs. 102	Uplift	CC	ivBU + MEL140 vs. MEL200	≥nCR (CR) 20 (8) vs. 20 (8)	≥nCR (CR) 51 (23.5) vs. 49 (33)	4 vs. 2	38 vs. 24 months
Dispenzieri, Phase II and case-control [53]	46 vs. 102	Uplift and salvage	NA	¹⁵² Sm-EDTMP + MEL200 vs. MEL200	≥PR (CR/VGPR) 60 (27/4) vs. NA	≥VGPR (CR) 59 (33) vs. NA ^c	2 vs. NA ^c	18 months in both groups
Roussel, Phase II and case-control [54]	46 vs. 115	Uplift	VAD (61%), Bz-Dex (39%)	MEL200 + Bz vs. MEL200	≥VGPR (CR); 35 (5) vs. 35 (5)	≥VGPR (CR); 70 (35) vs. 54 (11) (P = 0.001; CR)	0 vs. NA	71% (2 years) ^b vs. NA
Lonial, Phase I/II [55]	39	Uplift and salvage	NA	Bz → MEL200 vs. MEL200 → Bz	< VGPR to induction regimens	≥VGPR (CR) 47 (11) vs. 55 (30)	5 vs. 5	15.3 months overall
Nishiori, Phase II [56]	35	Uplift	Bz or len-based induction	MEL200 + Bz ^f	≥VGPR (CR/sCR) 77 (29/11)	≥VGPR (CR/sCR) 83 (9/54)	NA	77% (1 year)
Sharma, Randomized Phase II [57]	60	Uplift and salvage	Various	MEL200 + ATO + AA + Bz two different doses; a) vs. b) vs. c) none	PR/VGPR ^g a) 70 vs. b) 90 vs. c) 80	≥VGPR (CR) a) 60 (10) vs. b) 65 (10) vs. c) 60 (20)	a) 0 vs. b) 0 vs. c) 5	a) 17.2 months vs. b) 20.5 vs. c) 19.5 months
Huang, Phase II ^h [58]	10 vs. 12	Uplift	PAD × 3	MEL200 + Bz vs. MEL200	≥VGPR (CR) 100 (0) vs. 100 (8)	≥VGPR (CR) 100 (10) vs. 100 (16.7)	0 vs. 0	41 vs. 49% (2 years)

¹⁵²Sm-EDTMP, ¹⁵²Samarium ethylenediaminetetra-methylene phosphonate; AA, ascorbic acid; ASCT, autologous stem cell transplantation; ATO, arsenic trioxide; BCNU, carmustine; BEAM, carmustine, etoposide, cytarabine and melphalan; Bz, bortezomib; CC, conventional chemotherapy; CR, complete response; Cy, cyclophosphamide; Dex, dexamethasone; Len, lenalidomide; m, months; MEL200/140, melphalan 200 mg/m²/140 mg/m²; NA, not available; nCR, near CR; PAD, bortezomib, adriamycin, dexamethasone; PFS, progression-free survival; PR, partial response; sCR, stringent CR; T, topotecan; TRM, transplant-related mortality; VAD, vincristine, adriamycin, dexamethasone; VGPR, very good partial response.

^aNo differences in baseline characteristics and CR rate post-ASCT between control group and case group.

^bPFS data of 54 patients included in phase 2 study of bortezomib + MEL200 as conditioning regimen.

^cTwo patients underwent tandem ASCT (2nd transplant with Bz/MEL200 conditioning).

^dNo patient in CR or ASCT.

^eNo randomized study; patients were allocated in each conditioning regimen according to bortezomib tolerance during induction.

Experience with bortezomib as maintenance therapy is more limited. The HOVON-65/GMMG-HD4 phase III trial comparing bortezomib–adriamycin–dexamethasone vs. vincristine–adriamycin–dexamethasone induction also included a 2-year maintenance phase after transplant with either bortezomib or thalidomide [28]. No definitive data are available, but the absence of a randomization in the maintenance phase will make it difficult to draw useful conclusions regarding the relative merit of both maintenance approaches (Table 2). The Spanish PETHEMA/GEM reported the outcomes of a phase III randomized trial of posttransplant maintenance in multiple myeloma with thalidomide–bortezomib, thalidomide (T), or interferon (IFN) for up to 3 years [44^{*}]. Maintenance improved the CR rate by 23, 11, and 19% with thalidomide–bortezomib, T, and IFN, respectively. Finally, thalidomide–bortezomib combination resulted in a significantly longer PFS when compared with T or IFN with no increased toxicity (Table 2).

Finally, the results of two large randomized trials exploring the use of single-agent lenalidomide as posttransplant maintenance therapy are recently available [45^{**},46^{**}] (Table 2). In the Cancer and Acute Leukemia Group B study (CALGB 100104) [45^{**}], patients with chemosensitive disease were randomized at day 100 post-ASCT to lenalidomide 10 mg/day or placebo until progression. At 34 months' follow-up, TTP was 46 months for patients receiving lenalidomide vs. 27 months for those receiving placebo ($P < 0.001$) and 15 vs. 23% of patients had died ($P = 0.03$). Benefits were seen regardless of whether patients received lenalidomide or thalidomide during their pretransplant induction therapy, and lenalidomide patients discontinued therapy because of side-effects more frequently than placebo (13 vs. 1%). Results of the Intergroup Francophone du Myelome IFM 05-02 study are also available. In this trial, patients received lenalidomide for two 28-day cycles and then lower dose maintenance or placebo. At 30 months, median PFS was 41 vs. 23 months ($P < 0.0001$), although 3-year OS was similar in both groups (80 and 84%) [46^{**}]. Much more follow-up is required before arriving at any definite conclusions.

In fact, both phase III trials of maintenance with lenalidomide showed an excess of cancers among patients with multiple myeloma who received lenalidomide maintenance therapy when compared with those receiving placebo (8% in the CALGB study and 3.1 per 100 patient-years in the IFM trial). In addition, in both trials, lenalidomide was not routinely given as part of the protocol for patients in the placebo arm at first relapse. It is therefore essential to ensure that patients receiving placebo be

given lenalidomide at the time of relapse. Failure to give lenalidomide, even in a subset of patients in the control population, may shorten survival and render the study results difficult to interpret.

NEW CONDITIONING REGIMENS

Melphalan at a dose of 200 mg/m² (MEL200) is the standard conditioning regimen for multiple myeloma patients undergoing ASCT. Recently, several groups have investigated new alternative preparative regimens [47]. Two are the most common approaches in this field: addition of other cytotoxic agents or radionuclides to MEL [48–53] and the combination of MEL and bortezomib (Table 3) [54–58]. Among the former results, a Spanish phase II study using intravenous busulfan and MEL (ivBUMEL) showed a high response rate and a low transplant-related morbidity and mortality [48]. Furthermore, in a matched case–control analysis of 51 patients undergoing ASCT after ivBUMEL with 102 patients receiving MEL200, no differences in the CR rate were observed after ASCT between both groups, although PFS was longer with ivBUMEL (38 vs. 24 months, $P = 0.1$) [52] (Table 3). On the basis of these results, and other results [59], the forthcoming Spanish GEM2012 trial will randomize patients to receive either MEL200 or ivBUMEL as conditioning regimen prior to ASCT.

Bortezomib has also been used in combination with MEL200 as conditioning regimen in patients with newly and resistant multiple myeloma with inconclusive results [54–58,60,61]. Table 3 summarizes the recent results of alternative conditioning regimens for patients with multiple myeloma [49–58].

SECOND AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION AS A STEP OF SALVAGE STRATEGY

A second ASCT for relapsed or progressive multiple myeloma patients may be an option for carefully selected patients with several studies showing high OR and low transplant-related mortality. Overall, results clearly indicate that second ASCT is a feasible and safe option for salvage therapy in multiple myeloma and may be an effective therapy in multiple myeloma, particularly when the TTP after first transplant is at least 18–24 months [17,62–65].

CONCLUSION

The landscape of ASCT has changed considerably over the last 5 years and several strategies are currently being evaluated to further improve current

Hematologic malignancies

therapeutic results. In fact, although ASCT must still be considered as a standard front line therapy in young patients with newly diagnosed multiple myeloma, some combinations with novel agents are now challenging the role of ASCT upfront. Thus, in multiple myeloma, ASCT must be integrated within a more global therapeutic approach including new and more effective induction, consolidation, and maintenance approaches. Additional efforts are also being focused in the development of more effective and less toxic high-dose chemotherapy regimens to further augment disease control.

Acknowledgements

None.

Conflicts of interest

No conflict of interest to disclose.

REFERENCES AND RECOMMENDED READING

Papers of particular interest, published within the annual period of review, have been highlighted as:

- of special interest
- of outstanding interest

Additional references related to this topic can also be found in the Current World Literature section in this issue (p. 767).

1. Moreau P, Avet-Loiseau H, Harousseau JL, Attal M. Current trend in autologous stem-cell transplantation for myeloma in the era of novel therapies. *J Clin Oncol* 2011; 29:1898–1906.
2. An excellent review of the current state-of-the-art of autologous transplantation for multiple myeloma patients in the era of novel therapies.
3. Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood* 2011; 117:6063–6073.
4. Cavo M, Baccarani M. The changing landscape of myeloma therapy. *N Engl J Med* 2006; 354:1076–1078.
5. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008; 111:2516–2520.
6. Bensinger W. Stem-cell transplantation for multiple myeloma in the era of novel drugs. *J Clin Oncol* 2008; 26:480–492.
7. Lonial S, Cavenagh J. Emerging combination treatment strategies containing novel agents in newly diagnosed multiple myeloma. *Br J Haematol* 2009; 145:681–708.
8. Stewart AK, Richardson PG, San-Miguel JF. How I treat multiple myeloma in younger patients. *Blood* 2009; 114:5436–5443.
9. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myelome. *N Engl J Med* 1996; 335:91–97.
10. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348:1875–1883.
11. Koreth J, Cutler CS, Djulbegovic B, et al. High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13:183–196.
12. Moreau P, Rajkumar SV. Should all eligible patients with multiple myeloma receive autologous stem-cell transplant as part of initial treatment? *Leuk Res* 2012; 36:677–681.
13. Kumar SK, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Early versus delayed autologous transplantation after immunomodulatory agents-based induction therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Cancer* 2012; 118:1585–1592.
14. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol* 2006; 24:929–936.
15. 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; 92:3131–3136.
16. 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. *Blood* 1996; 88(Suppl. 1):[abstract 685].
17. Boccadoro M, Cavallo F, Nagler A, et al. Melphalan/prednisone/lenalidomide (MPR) versus high-dose melphalan and autologous transplantation (MEL 200) in newly diagnosed multiple myeloma (MM). *J Clin Oncol* 2011; 29(Suppl.):[abstract 8020].
18. Ludwig H, Beksac M, Bladé J, et al. Multiple myeloma treatment strategies with novel agents in 2011: a European perspective. *Oncologist* 2011; 116:388–403.
19. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349:2495–2502.
20. 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; 25:2434–2441.
21. Segeren CM, Sonneveld P, van der Holt B, 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; 101:2144–2151.
22. Fermand J. High dose therapy supported with autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma: long term follow-up of the prospective studies of the MAG group. *Haematologica* 2005; 90(Suppl. 1):[abstract 40].
23. Goldschmidt H. Single vs. double high-dose therapy in multiple myeloma: second analysis of the GMMG-HD2 trial. *Haematologica* 2005; 90(Suppl. 1):[abstract 38].
24. 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; 101:100–106.
25. Barlogie B, Attal M, Crowley J, 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 the University of Arkansas for Medical Sciences. *J Clin Oncol* 2010; 28:1209–1214.
26. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomized phase 3 study. *Lancet* 2010; 376:2075–2085.
27. Moreau P, Attal M, Pégouré B, et al. Achievement of VGPR to induction therapy is an important prognostic factor for longer PFS in the IFM 2005-01. *Blood* 2011; 117:3041–3044.
28. Knop S, Langer C, Engelhardt M, et al. RAD (lenalidomide, adriamycin and dexamethasone) is a novel and very effective induction regimen in newly diagnosed multiple myeloma preceding a risk-adjusted transplant strategy. *Blood* 2011; 118:[abstract 3967].
29. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IGH, Van der Holt B, et al. HOVON-65/GMMG-HD4 randomized phase III trial comparing bortezomib, doxorubicin, dexamethasone (PAD) vs VAD followed by high-dose melphalan (HDM) and maintenance with bortezomib or thalidomide in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010; 116:[abstract 40].
30. Morgan G, Davies FE, Gregory WM, et al. Cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma patients destined for autologous stem-cell transplantation: MRC Myeloma IX randomized trial results. *Haematologica* 2012; 97:442–450.
31. Rosiñol L, Cibeira MT, Mateos MV, et al. Results of pre and postautologous stem cell transplantation (ASCT) with three induction regimens in multiple myeloma (MM): superiority of VTD (bortezomib/thalidomide/dexamethasone) over TD and VBMCP/VBAD plus bortezomib (VBMCP/VBAD/V). *Haematologica* 2011; 96(Suppl. 1):S69 [abstract 138].
32. Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, 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; 118:5752–5758.
33. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone (CyborD) induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia* 2009; 23:1337–1341.
34. Roussel M, Avet-Loiseau H, Moreau P, et al. Bortezomib, lenalidomide and dexamethasone (VRD) consolidation and lenalidomide maintenance in front-line multiple myeloma patients: updated results of the 2008 phase II VRD intensive program. *Blood* 2011; 118:[abstract 1872].
35. Kumar S, Flinn I, Richardson PG, et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood* 2012; 119:2100–2105.
36. Jakubowiak AJ, Griffith KA, Reece DE, et al. Lenalidomide, bortezomib, pegylated liposomal, doxorubicin and dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma: a phase 1/2 Multiple Myeloma Research Consortium trial. *Blood* 2011; 118:535–543.
37. Khan ML, Reeder CB, Kumar SK, et al. A comparison of lenalidomide/dexamethasone versus cyclophosphamide/lenalidomide/dexamethasone versus cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma. *Br J Haematol* 2012; 156:326–333.

37. Mellqvist UH, Gimsing P, Hjertner O, *et al.* Improve progression free survival with bortezomib consolidation after high dose melphalan: results of randomized phase III trial. *Haematologica* 2011; 96(S1):s3 [abstract 0-11].
38. Ladetto M, Pagliano G, Ferrero S, *et al.* Major tumor shrinking and persistent molecular remissions after consolidation with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone in patients with autografted myeloma. *J Clin Oncol* 2010; 28:2077–2084.
39. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, *et al.* Bortezomib–thalidomide–dexamethasone is superior to thalidomide–dexamethasone as consolidation therapy following autologous hematopoietic stem-cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2012; 120:9–19.
- The first randomized prospective study confirming VTD as new standard induction therapy before ASCT. In this per-protocol report, the authors demonstrate that VTD consolidation therapy significantly contributed to improved clinical outcomes observed for patients randomly assigned to the VTD arm of the study.
40. Ludwig H, Durie B, McCarthy P, *et al.* IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood* 2012; 119:3003–3015.
- An excellent up-to-date review of current data on maintenance therapy in patients with multiple myeloma.
41. Lokhorst HM, van de Holt B, Zweegman S, *et al.* 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; 115:1113–1120.
42. Stewart KA, Trudel S, Bahlis NJ, *et al.* A randomized phase III trial of thalidomide and prednisone as maintenance therapy following autologous stem cell transplantation (ASCT) in patients with multiple myeloma (MM): the NCIC CTG MY10 Trial. *Blood* 2010; 116:[abstract 39].
43. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, *et al.* The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC myeloma IX results and meta-analysis. *Blood* 2012; 119:7–15.
- A large randomized study to examine the role of thalidomide maintenance in multiple myeloma patients. The most marked benefit was observed in intensively treated patients. However, patients with poor-prognosis cytogenetics fared worse with thalidomide maintenance and define a group of patients in whom this strategy should be avoided.
44. Rosinol L, Cibeira MT, Mateos MV, *et al.* A phase III PETHEMA/GEM randomised trial of posttransplant maintenance in multiple myeloma: superiority of bortezomib. *Bone Marrow transplant* 2012; 47(Suppl. 1):S527 [abstract 078].
- A phase III PETHEMA trial in young patients with newly diagnosed multiple myeloma confirming superiority of VTD induction regimen over thalidomide–dexamethasone or chemotherapy-based combinations.
45. McCarthy P, Owzar K, Hofmeister C, *et al.* Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; 366:1770–1781.
- A double-blind, phase 3, multicenter, randomized trial assessing lenalidomide or placebo as maintenance therapy in patients after autologous transplantation. Significant improvement in progression-free survival or time to progression was observed in the lenalidomide group as compared with the placebo group and there was significantly lower mortality with lenalidomide maintenance. Therapy discontinuation because of adverse events was more frequent in the lenalidomide arm as was the rate of second primary cancers.
46. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, *et al.* Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; 366:1782–1791.
- A double-blind, phase 3, multicenter, randomized trial evaluating the role of lenalidomide or placebo as maintenance therapy after ASCT. The study provides compelling evidence of improvement in progression-free survival in the lenalidomide arm when compared with the placebo arm. Small but significant incidence of second cancers in the lenalidomide group led to discontinuation of the drug earlier than expected.
47. Moreau P, Attal M, Harousseau JL. New developments in conditioning regimens before auto-SCT in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46:911–915.
48. Blanes M, de la Rubia J, Lahuerta JJ, *et al.* Single daily dose of intravenous busulfan and melphalan as a conditioning regimen for patients with multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: a phase II trial. *Leuk Lymphoma* 2009; 50:1–7.
49. Kazmi SMA, Sliba RM, Donato M, *et al.* Phase II trial of high-dose topotecan, melphalan and CY with autologous stem cell support for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46:510–515.
50. Faber EA, Loberiza FR, Akhtari M, *et al.* A retrospective analysis comparing BEAM vs melphalan prior to first autologous peripheral blood hematopoietic stem-cell transplant in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Blood* 2011; 118(Suppl. 21):[abstract 2040].
51. Gasparetto C, Bacon WA, Doan P, *et al.* High dose BCNU/melphalan preparative regimen doubles event free survival of myeloma patients undergoing autologous transplantation. *Blood* 2011; 118(Suppl. 21):[abstract 2012].
52. Blanes M, Lahuerta JJ, González JD, *et al.* Intravenous busulfan plus melphalan as conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a matched comparison to a melphalan-based approach. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47(Suppl. 1):[abstract 478].
53. Dispenzieri A, Wisema GA, Lacy MQ, *et al.* A phase II study of ¹⁵³Sm-EDTMP with fixed high-dose melphalan as a peripheral blood stem cell conditioning regimen in patients with multiple myeloma. *Am J Hematol* 2010; 85:409–413.
54. Rousell M, Moreau P, Hynh A, *et al.* Intergroupe Francophone de Myeloma (IFM). Bortezomib and high-dose melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with the novo multiple myeloma: a phase 2 study of the Intergroupe Francophone du Myeloma. *Blood* 2010; 15:32–37.
55. Lonial S, Kaufman J, Tighiouart M, *et al.* A phase I/II trial combining high-dose melphalan and autologous transplant with bortezomib for multiple myeloma: a dose and schedule finding study. *Clin Cancer Res* 2010; 16:5079–5086.
56. Nishiori T, Ochoa L, Pidalá J, *et al.* A phase II study of bortezomib plus high-dose melphalan (Mel/Vel) conditioning for autologous hematopoietic cell transplantation in multiple myeloma. *Blood* 2011; 118:[abstract 4158].
57. Sharma M, Khan H, Thall PF, *et al.* A randomized phase 2 trial of preparative regimen of bortezomib, high-dose, arsenic trioxide, and ascorbic acid. *Cancer* 2012; 118:2507–2515.
58. Huang W, Li J, Li H, *et al.* High-dose melphalan with bortezomib as a conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma who exhibited at least very good partial response to bortezomib-based induction therapy. *Leuk Lymphoma* 2012. [Epub ahead of print].
59. Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J, *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/GEM200 study. *Haematologica* 2010; 95:1913–1920.
60. Thompson PA, Prince HM, Seymour, *et al.* Bortezomib added to high-dose melphalan as pretransplant conditioning is safe in patients with heavily pretreated multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46:764–765.
61. Nishiori T, Alekshun TJ, Sullivan DM, *et al.* Bortezomib followed by phase I study of bortezomib in combination with high-dose melphalan as a preparative regimen for hematopoietic cell transplant in patients with primary refractory multiple myeloma or plasma cell leukaemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17:S200–S201.
62. Shah N, Ahmed F, Bashir Q, *et al.* Durable remission with salvage second autotransplants in patients with multiple myeloma. *Cancer* 2012; 118:3549–3555.
63. Jiménez-Zepeda VH, Michael J, Winter A, *et al.* Second autologous stem cell transplantation as salvage therapy for multiple myeloma: impact on progression-free and overall survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18:773–779.
64. Fenk R, Liese V, Neubauer F, *et al.* Predictive factors for successful salvage high-dose therapy in the patients with multiple myeloma relapsing after autologous blood stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2011; 52:1455–1462.
65. Saad A, Vesole D, Le-Rademacher J, *et al.* Second autologous transplants for multiple myeloma (MM) relapse after a prior autologous transplant (AHCT) – a report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR). *Blood* 2011; 118:[abstract 731].

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl Med.* 2004; 351:1860–1873.
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for diagnosis of multiple myeloma. *Lancet.* 2014; 15:538–548.
3. The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol.* 2003; 121:749–757.
4. Ludwig H, S Miguel J, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia.* 2014; 28:981–992.
5. Hernández JM, Martínez P. Etiología, epidemiología y fisiopatogenia del mieloma múltiple. En: 100 preguntas más frecuentes en mieloma múltiple. 2ª edición actualizada. 2012; pp 16–18.
6. Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood.* 2011; 117:6063–6073.
7. Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood.* 2008; 111:2521–2526.
8. Rivers SL, Whittington RM, Patno ME: Comparison of effect of cyclophosphamide and a placebo in treatment of multiple myeloma. *Cancer Chemother Rep.* 1963; 29:115–119.
9. Hoogstraten B, Sheehe PR, Cuttner J, et al. Melphalan in multiple myeloma. *Blood.* 1967; 30:74-83.
10. Bergsagel PL. Where we were, where we are, where we are going: progress in multiple myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2014; 34:199–203.
11. Maas RE. A comparison of the effect of prednisone and a placebo in the treatment of multiple myeloma. *Cancer Chemother Rep.* 1982; 16:257–259.
12. Alexanian R, Haut A, Khan AU, et al. Treatment for multiple myeloma: combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA.* 1969; 208:1680–1685.

13. Lee BJ, Sahakian G, Clarkson BD, Krakoff IH. Proceedings: combination chemotherapy of multiple myeloma with alkeran, cytoxan, vincristina, prednisone and BCNU. *Cancer*. 1974; 33:533–538.
14. Case DCJ, Lee DJ, Clarkson BD. Improved survival times in multiple myeloma treated with melphalan, prednisone, cyclophosphamide, vincristina and BCNU: M-2 protocol. *Am J Med*. 1977; 63:897–903.
15. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,663 patients from 27 randomized trials. Myeloma Trialists' Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 1998; 16:3832–3842.
16. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *N Engl J Med*. 1996; 335:91–97.
17. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003; 348:1875–1883.
18. Blade J, San Miguel JF, Alcalá A, et al. Alternating combination VCMP/VBAP chemotherapy versus melphalan/prednisone in the treatment of multiple myeloma: a randomized multicentric study of 487 patients. *J Clin Oncol*. 1993; 11:1165–1171.
19. Gertz MA, Ghobrial I, Harousseau J. Multiple myeloma: biology, standard therapy and transplant therapy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009; 15:46–52.
20. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 2008; 11:2516–2520.
21. Chanan-Khan A, Giralt S. Importance of achieving a complete response in multiple myeloma and the impact of novel agents. *J Clin Oncol*. 2010; 28:2612–2624.
22. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood*. 2008; 111:2962–2972.
23. Bladé J, Samson D, Reece D, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haematopoietic stem cell transplantation. Myeloma subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Br J Haematol*. 1998; 102:1115–1123.

24. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006; 20:1467–1473.
25. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H. The role of complete response in multiple myeloma. *Blood*. 2009; 114:3139–46.
26. Barlogie B, Anaissie E, Haessler J, et al. Complete remission sustained 3 years from treatment initiation is a powerful surrogate for extended survival in multiple myeloma. *Cancer*. 2008; 113:355–59.
27. Brioli A, Boyd KD, Kaiser MF, et al. Response and biological subtype of myeloma are independent prognostic factors and combine to define outcome after high-dose therapy. *Br J Haematol*. 2013; 161:291–293.
28. Paiva B, Vidriales M-BM, Cerveró J, et al. Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2008; 112:4017–4023.
29. Ladetto M, Pagliano G, Ferrero S, et al. Major tumor shrinking and persistent molecular remissions after consolidation with bortezomib, thalidomide and dexamethasone in patients with autografted myeloma. *J Clin Oncol*. 2010; 28:2077–2084.
30. Hahn T, Wingard J, Anderson K, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of multiple myeloma: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003; 9:4–37.
31. Cavo M, Baccarani M. The changing landscape of myeloma therapy. *N Engl J Med*. 2006; 354:1076–1078.
32. Kristinsson SY, Landgren O, Dickman PW, Derolf AR, Bjorkholm M. Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. *J Clin Oncol*. 2007; 25:1993–1999.
33. Moreau P, Rajkumar SV. Should all eligible patients with multiple myeloma receive autologous stem-cell transplant as part of initial treatment? *Leuk Res*. 2012; 36:677–681.
34. Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2011; 117:6063–6073.

35. McElwain TJ, Powles RL. High-dose intravenous melphalan for plasma cell leukemia and myeloma. *Lancet*. 1983; 2:822–824.
36. Selby P, McElwain TJ, Nandi AC, et al. Multiple myeloma treated with high dose intravenous melphalan. *Br J Haematol*. 1987; 66:55–62.
37. Barlogie B, Hall R, Zander A, Dicke K, Alesian R. High-dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Blood*. 1986; 67:1298–1301.
38. Barlogie B, Alexian R, Dicke KA, et al. High-dose chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation for resistant multiple myeloma. *Blood*. 1987; 70:869–872.
39. Bladé J, Rosiñol L, Cibeira MT, Rovira M, Carreras E. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma beyond 2010. *Blood*. 2010; 115:3655–3663.
40. Alexanian R, Dimopoulos MA, Hester J, Delasalle K, Champlin R. Early myeloablative therapy for multiple myeloma. *Blood*. 1994; 84:4278–4282.
41. Vesole DH, Barlogie B, Jagannath S, et al. High dose therapy for refractory multiple myeloma: improved prognosis with better supportive care and double transplant. *Blood*. 1994; 84:950–956.
42. Singhal S, Powles R, Sirohi B, et al. Response to induction chemotherapy is not essential to obtain survival benefit from high-dose melphalan and autotransplantation myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2002; 30:673–679.
43. Kumar S, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation for multiple myeloma poorly responsive to initial therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2004; 34:161–167.
44. Alexanian R, Weber D, Delasalle K, et al. Clinical outcome with intensive therapy for patients with primary resistant multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2004; 34:229–234.
45. Bladé J, Rosiñol L, Garcia-Sanz R, et al. A PETHEMA study of high-dose therapy/stem-cell support, including tandem-transplant in primary refractory multiple myeloma: identification of two populations with different outcome. *J Clin Oncol*. 2007; 25(S1):466 [abstract].

46. Fermand JP, Ravud 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 multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood*. 1998; 92:3131–3136.
47. Segeren CM, Sonneveld P, van der Holt B, 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; 101:2144–2151.
48. Bladé J, Rosiñol L, Sureda A, et al. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. *Blood*. 2005; 106:3755–3759.
49. Fermand JP, Katsahian S, Divine M, et al. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. *J Clin Oncol*. 2005; 23:9227–9233.
50. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, et al. Standard chemotherapy compared with high dose chemotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol*. 2006; 24:929–936.
51. Koreth J, Cutler CS, Djulbegovic B, et al. High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007; 13:183–196.
52. Goldschmidt H, Egrer G, Ho AD. Autologous and allogenic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2000; 25:S25–S26.
53. Bladé J, Esteve J, Rives S, et al. High-dose therapy autotransplantation/intensification vs continued standard chemotherapy in multiple myeloma in first remission. Results of non-randomized study from a single institution. *Bone Marrow Transplant*. 2000; 26:845–849.
54. Alexian R, Weber D, Giralt S, et al: Impact of complete remission with intensive therapy in patients with responsive multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2001; 27:1037–1043.

55. Lahuerta JJ, Martínez-Lopez J, de la Serna J, et al. Remission status defined by immunofixation vs eletrophoresis after autologous transplantation has a major impact on the outcome of multiple myeloma patients. *Br J Haematol.* 2000; 109:438–446.
56. Alvares C, Davies FE, Horton C, Patel G, Powles R. Long-term outcomes of previously untreated myeloma patients: responses to induction chemotherapy and high-dose melphalan incorporated within a risk stratification model can help to direct the use of novel treatments. *Br J Haematol.* 2005; 129:607–614.
57. Mina R, Larocca A, Offidani M, et al: Impact of complete response on survival with either autologous stem cell transplantation or conventional chemotherapy: results of a pooled analysis of 5 phase III trials in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Blood.* 2015; 126:927 [abstract].
58. van de Velde HJK, Liu X, Chen G, et al. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in MM. *Haematologica.* 2007; 92:1399–406.
59. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Eng J Med.* 2014; 371:895–905.
60. Gay F, Oliva S, Petrucci MT, et al. Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomized, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16:1617–1629.
61. Attal M, Lauwers-Cances V, Hullin C, et al. Autologous transplantation for multiple myeloma in the era of new drugs: a phase III study of the Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM/DFCI 2009 trial). *Blood.* 2015; 126:391[abstract].
62. Ludwig H, Besak M, Blade J, et al: Multiple myeloma treatment strategies with novel agents in 2011: a European perspective. *Oncologist.* 2011; 116:388–403.
63. Martínez-Lopez J, Bladé J, Mateos M-V, et al. Long-term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation. *Blood.* 2011; 118:529–534.
64. Harousseau JL, Moreau P. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *New Engl J Med.* 2009; 360:2645–2654.

65. Stewart AK, Richardson PG, San-Miguel JF. How I treat multiple myeloma in younger patients. *Blood*. 2009; 114:5436–5443.
66. Roussel M, Avet-Loiseau H, Moreau P, et al. Bortezomib, lenalidomide and dexamethasone (VRD) consolidation and lenalidomide maintenance in frontline multiple myeloma patients: updated results of the 2008 phase II VRD intensive program. *Blood*. 2011; 118:1872 [abstract].
67. Mellqvist UH, Gimsing P, Hjertner O, et al. Improve progression free survival with bortezomib consolidation after high dose melphalan: results of randomized phase III trial. *Haematologica*. 2011; 96(S1):s3:0–11 [abstract].
68. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, et al. Bortezomib–thalidomide–dexamethasone is superior to thalidomide–dexamethasone as consolidation therapy following autologous hematopoietic stem-cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2012; 120:9–19.
69. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pre transplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood*. 2012; 120:1589–1596.
70. Lokhorst HM, van de Holt B, Zweegman S, et al. 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; 115:1113–1120.
71. McCarthy P, Owzar K, Hofmeister C, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012; 366:1770–1781.
72. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012; 366:1782–1791.
73. Sonneveld P, Schmidt-Wolf I, van der Holt B, et al. 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; 30:2946–2955.
74. Cunningham D, Paz-Ares L, Milan S, et al. High-dose melphalan and autologous bone marrow transplantation as consolidation in previously untreated myeloma. *J Clin Oncol*. 1994; 12:759–763.

75. Moreau P, Facon T, Attal M, 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: original analysis of the Intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial. *Blood*. 2002; 99:731–736.
76. Alegre A, Lamana M, Arranz R, et al. Busulfan and melphalan as conditioning regimen for autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 1995; 91:380–384.
77. Lahuerta JJ, Martínez-López J, Grande C, et al. Conditioning regimens in autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparative study of efficacy and toxicity from the Spanish Registry for Transplantation in Multiple Myeloma. *Br J Haematol*. 2000; 109:138–147.
78. Tribalto M, Amadori S, Cudillo L, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation as first line treatment of multiple myeloma: An Italian multicenter study. *Haematologica*. 2000; 85:52–58.
79. Clark AD, Douglas KW, Mitchell LD, et al. Dose escalation therapy in previously untreated patients with multiple myeloma following Z-Dex induction treatment. *Br J Haematol*. 2002; 117:605–612.
80. Lahuerta JJ, Grande C, Blade J, et al. Myeloablative treatments for multiple myeloma: update of a comparative study of different regimens used in patients from the Spanish registry for transplantation in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2002; 43:67–74.
81. Ria R, Falzetti F, Ballanti S, et al. Melphalan versus melphalan plus busulphan in conditioning to autologous stem cell transplantation for low-risk multiple myeloma. *Hematol J*. 2004; 5:118–122.
82. Besinger WI, Rowley SD, Demirer T, et al. High-dose therapy followed by autologous hematopoietic stem-cell infusion for patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 1996; 14:1447–1456.
83. Meloni G, Capria S, Trasarti S, et al. High-dose idarubicine, busulphan and melphalan as conditioning for autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma. A feasibility study. *Bone Marrow Transplant*. 2000; 26:1045–1049.

84. Capria S, Petrucci MT, Pulsoni A, et al. High-dose idarubicin, busulphan and melphalan for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma responsive to DAV chemotherapy: comparison with a historical control. *Acta Haematol.* 2006; 115:9–14.
85. Fenk R, Schneider P, Kropff M, et al. High-dose idarubicin, cyclophosphamide and melphalan as conditioning for autologous stem cell transplantation increases treatment-related mortality in patients with multiple myeloma: results of randomized study. *Br J Haematol.* 2005; 130:588–594.
86. Donato ML, Aleman A, Champlin RE, et al. High-dose topotecan, melphalan and cyclophosphamide (TMC) with stem cell support: a new regimen for the treatment of multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2004; 45:755–759.
87. Toor AA, Ayers J, Strupeck J, et al. Favourable results with a single autologous stem cell transplant following conditioning with busulphan and cyclophosphamide in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2004; 124:769–776.
88. Shimoni A, Smith TL, Aleman A, et al. Thiotepa, busulfan, cyclophosphamide (TBC) and autologous hematopoietic transplantation: an intensive regimen for the treatment of multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2001; 27:821–828.
89. Anagnostopoulos A, Aleman A, Ayers G, et al. Comparison of high-dose melphalan with a more intensive regimen of thiotepa, busulfan, and cyclophosphamide for patients with multiple myeloma. *Cancer.* 2004; 100:2607–2612.
90. Benson DM, Elder PJ, Lin TS, et al. High-dose melphalan versus busulfan, cyclophosphamide, and etoposide as preparative regimen for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Leuk Res.* 2007; 31:1069–1075.
91. Cogle CR, Moreb JS, Leather HL, et al. Busulfan, cyclophosphamide, and etoposide as conditioning for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Am J Hematol.* 2003; 73:169-75.
92. Ventura G, Barlogie B, Hester J, et al. High-dose cyclophosphamide, BCNU and VP-16 with autologous blood stem cell support for refractory multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 1990; 5:265–268.

93. Giralt S, Besinger W, Goodman M, et al. 166Ho-DOTMP plus melphalan followed by peripheral blood stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2003; 102:2684–2691.
94. Dispenzieri A, Wisema GA, Lacy MQ, et al. A phase II study of ¹⁵³Sm-EDTMP with fixed high-dose melphalan as a peripheral blood stem cell conditioning regimen in patients with multiple myeloma. *Am J Hematol*. 2010; 85:409–413.
95. Rousell M, Moreau P, Hynh A, et al. Intergroupe Francophone de Myeloma (IFM). Bortezomib and high-dose melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with the novo multiple myeloma: a phase 2 study of the Intergroupe Francophone du Myeloma. *Blood*. 2010; 15:32–37.
96. Lonial S, Kaufman J, Tighiouart M, et al. A phase I/II trial combining high-dose melphalan and autologous transplant with bortezomib for multiple myeloma: a dose and schedule finding study. *Clin Cancer Res*. 2010; 16:5079–5086.
97. Thompson PA, Prince HM, Seymour JF, et al. Bortezomib added to high-dose melphalan as pre-transplant conditioning is safe in patients with heavily pretreated multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2011; 46:764–765.
98. Huang W, Li J, Li H, et al. High-dose melphalan with bortezomib as a conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma who exhibited at least very good partial response to bortezomib-based induction therapy. *Leuk Lymphoma*. 2012; 53:2507–2510.
99. Qazilbash MH, Saliba RM, Nieto Y, et al. Arsenic trioxide with ascorbic acid and high-dose melphalan: results of phase II randomized trial. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008; 14:1401–1407.
100. Sharma M, Khan H, Thall PF, et al. A randomized phase 2 trial of preparative regimen of bortezomib, high-dose, arsenic trioxide, and ascorbic acid. *Cancer*. 2012; 118:2507–2515.
101. Moreau P, Milpied N, Mahé B, et al. Melphalan 220 mg/m² followed by peripheral stem cell transplantation in 27 patients with advanced multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 1999; 23: 1003–1006

102. Philip GL, Meisenberg BR, Reece DE, et al. Activity of single-agent melphalan 220 to 300 mg/m² with amifostina cytoprotection and autologous hematopoietic stem cell support in non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2004; 10: 473–483.
103. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood.* 2008; 111:2516–2520.
104. Drewinko B, Alexanian R, Boyer H, Barlogie B, Rubinow SI. The growth fraction of human myeloma cells. *Blood.* 1981; 57:333–338.
105. Mansi J, da Costa F, Viner C, et al. High-dose busulfan in patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 1992; 10:1569–1573.
106. Carreras E, Rosiñol L, Terol MJ, et al. Venocclusive disease of the liver after high-dose cyto-reductive therapy with busulfan and melphalan for autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma patients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007; 13:1448–1454.
107. Sirohi b, Powles R, Metha J, et al. An elective single autograft with high-dose melphalan: single-center study of 451 patients. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 36:19–24
108. Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J, 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; 95:1913–1920.
109. Shimoni A, Bivliorai B, Toren A, et al. Intravenous busulfan-based conditioning prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Myeloablation with reduced toxicity. *Exp Hematol.* 2003; 31:428–434.
110. Kashyap A, Wingard J, Cagnoni P, et al. Intravenous versus oral busulfan as part of busulfan/cyclophosphamide preparative regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: decreases incidence of hepatic venocclusive disease (HVOD), HVOD-related mortality, and overall 100-day mortality. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2002; 8:493–500.
111. Anderson BS, Kashyap A, Gian V, et al. Conditioning therapy with intravenous busulfan and cyclophosphamide (IV BuCy2) for hematologic malignancies prior to allogeneic stem cell transplantation: a phase II study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2002; 8:145–154.

112. Kebriaei P, Giral S, Madden T, et al. Toxicity and early response after intravenous (iv) busulfan (BU) plus melphalan (MEL) conditioning for autologous stem cell transplantation (SCT) in patients with multiple myeloma (MM). *Blood*. 2006; 108 (S1):2943 [abstract].
113. Chronic-Leukemia Myeloma Task Force: National Cancer Institute. Proposed guidelines for protocol studies II Plasma cell myeloma. *Cancer Chemother Rep*. 1973; 4:145–158.
114. Bearman SI, Appelbaum FR, Buckner CD, et al. Regimen related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation. *J Clin Oncol*. 1988; 6:1562–1568.
115. Jones RJ, Lee KS, Beschoner WE, et al. Venooclusive disease of liver following bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1987; 44:778–783.
116. Kebriaei P, Madden T, Kazerooni R, et al. Intravenous busulfan plus melphalan is highly effective, well-tolerated preparative regimen for autologous stem cell transplantation in patients with advanced lymphoid malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17:412–420.
117. Martino M, Olivieri A, Offidani M, et al. Addressing the questions of tomorrow: melphalan and new combinations as conditioning regimens before autologous hematopoietic progenitor cell transplantation in multiple myeloma. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013; 22:619–634.
118. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003; 349:2495–2502.
119. Cavo M, Tosi P, Zamagna 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; 25:2434-441.
120. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristina plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010;28; 4621–4629.
121. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before and consolidation therapy after double

autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomized phase III study. *Lancet*. 2010; 376:2075–2085.

122. Ludwig H, Sonneveld P, Davies F, et al. European perspective on multiple myeloma treatment strategies in 2014. *The Oncologist*. 2014; 19:820–844.

123. Costa LJ, Zhang MJ, Zhong X, et al. Trends in utilization and outcomes of autologous transplantation as early therapy for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013; 19:1615–1624.

124. Qazilbash MH, Bashir P, Thall P, et al. A randomized phase III trial of busulfan + melphalan (Bu-Mel) vs. melphalan alone in multiple myeloma longer PFS in Bu-Mel arm. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015; (S3):15:e72–e73: 47 [abstract].

125. A randomized, national, open label, multicenter, phase III trial studying induction therapy with bortezomib/lenalidomide/dexamethasone (VRD-GEM), follow by high-dose chemotherapy with melphan-200 (MEL200) versus busulfan-melphalan (BUMEL), and consolidation with VRD-GEM in patients under 65 years old with newly diagnosed, symptomatic multiple myeloma. *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT01916252.

126. Björkstrand B, Klausen TW, Remes K, et al. Double versus single high-dose melphalan 200 mg/m² and autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: a region-based study in 484 patients from de Nordic area. *Hematol Rev*. 2009; 1:9–13.

127. Shah N, Callander N, Ganguly S, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; 21:1155–1166.

128. Reece D, Rodríguez GP, Pantoja H, et al. Myeloma Canada Research Network (MCRN) 001 trial with intravenous busulfan + melphalan (BuMel) as enhanced conditioning, followed by lenalidomida (Len) Maintenance in newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients: First results of minimal residual disease and heavyite^(TM) chain (HLC) assays at day 100 post autologous stem cell transplant (ASCT). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015; (S3):15:e51–e52:14 [abstract].

129. Rodríguez TE, Parameswaran H, Patrick JS, et al. Busulfan, melphalan and bortezomib versus high-dose melphalan as conditioning regimen for autologous hematopoietic stem-cell transplantation in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; 22:1391–1396.