

Autologiczna transplantacja komórek krwiotwórczych u chorych na szpiczaka plazmocytozy w dobie nowych terapii

Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma patients in the era of novel agents

Article history:
Received: 01.08.2019
Accepted: 06.08.2019

Maria Cioch*

Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku,
Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

Streszczenie

Autologiczna transplantacja komórek krwiotwórczych (AHSCT) należy do standardowych metod leczniczych u chorych na szpiczaka plazmocytozy (MM) od ponad 30 lat. Wprowadzenie do terapii nowych leków (inhibitory proteasomu, leki immunomodulacyjne, przeciwciała monoklonalne) radykalnie zmieniło główne zasady leczenia. W artykule podjęto próbę określenia miejsca AHSCT w aktualnym algorytmie terapii chorych na MM.

Abstract

Autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) remains a standard therapeutic method in patients with multiple myeloma (MM) more than 30 years. The introduction of novel agents (proteasome inhibitors, immunomodulatory drugs, monoclonal antibodies) has radically changed the main treatment framework. This article tries to evaluate the place of AHSCT in current algorithm of MM therapy.

© 2019 Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine, Insitute of Hematology and Transfusion Medicine. Published by Sciendo. All rights reserved.

Słowa kluczowe:

szpiczak plazmocytozy, nowe terapie, autologiczna transplantacja komórek krwiotwórczych

Keywords:

multiple myeloma, novel agents, autologous hematopoietic stem cell transplantation

Wprowadzenie

Szpiczak plazmocytozy (*multiple myeloma* – MM), nowotworowy rozrost komórek plazmatycznych, należy do najczęstszych nowotworów hematologicznych i stanowi przy tym najczęstsze wskazanie do autologicznej transplantacji komórek krwiotwórczych (*autologous hematopoietic stem cell transplantation* – AHSCT) [1, 2, 3].

Wprowadzenie do terapii wysokodozowanego melfalanu z następowym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych w istotny sposób wpłynęło na wydłużenie życia chorych na MM. Dalszą poprawę przeżycia umożliwiło zastosowanie takich nowych leków, jak: inhibitory proteasomu (*proteasome inhibitors* – PI; bortezomib, karfilzomib i iksazomib), leki immunomodulujące (*immunomodulatory drugs* – IMiD; talidomid, lenalidomid i pomalidomid) oraz przeciwciała monoklonalne (elotuzumab i daratumumab) [4]. Z uwagi na coraz szerszą dostępność nowych terapii celowanych znaczenie AHSCT w leczeniu chorych na MM zostało przez wielu hematologów zakwestionowane. Aby jednoznacznie ustalić rolę AHSCT, przeprowadzono kilka randomizowanych badań, inne jeszcze nie zostały zakończone. W przypadku dostarczenia dowodów na zasadność pozostawienia AHSCT w algorytmie terapii chorych na MM konieczne jest postawienie wielu

istotnych klinicznie pytań, dotyczących wieku pacjentów, momentu, w którym transplantacja powinna być przeprowadzona, optymalizacji samej procedury oraz sposobu podtrzymywania.

Porównanie wyników leczenia za pomocą AHSCT i schematami w standardowych dawkach

Badania, które miały wykazać wartość AHSCT w porównaniu z konwencjonalną chemioterapią zostały przeprowadzone już w niedługim czasie po wprowadzeniu tej metody. Analizy IFM (Intergroup Francophone du Myélome) oraz MRC (Medical Research Council) jednoznacznie wykazały, że AHSCT znacząco wydłuża czas wolny od progresji (*progression free survival* – PFS) i całkowite przeżycie (*overall survival* – OS) [1, 2]. Należy jednak zauważyć, że w tym czasie panel dostępnych terapii u chorych na MM był dość skromny. Po 2010 roku powszechne zastosowanie znalazły nowe leki z grupy IMiD oraz PI, co istotnie poprawiło wyniki leczenia pierwszej i kolejnych linii. Wynikła stąd potrzeba przeprowadzenia kolejnych badań porównujących AHSCT z nowymi schematami terapeutycznymi. Pierwsze badanie, przeprowadzone przez Palumbo i wsp. [5], obejmujące 402 pacjentów ze świeżo rozpoznany szpiczakiem porównywało wyniki leczenia za pomocą tandemowego (*tandem*

* Corresponding author: Maria Cioch, Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, ul. Staszica 11, 20-081 Lublin, e-mail: maria.cioch@umlub.pl

Tabela I. Zestawienie badań porównujących nowe terapie i AHSCT [3, 4]
Table I. The studies comparing therapies based on novel agents and AHSCT [3, 4]

Autor, rok	Schemat badania	Odpowiedź	PFS (mediana mies.)	OS (mediana %)
Palumbo, 2014	B: 4 × RD, 2 × AHSCT, R K: 4 × RD, 6 × RMP, R	–	43 vs. 22 $p < 0,001$	4 lata: 82% vs. 65% $p = 0,02$
Gay, 2015	B: 4 × RD, 2 × AHSCT, RP lub R K: 4 × RD, 6 × RCD, RP lub R	–	43 vs. 29 $p < 0,001$	4 lata: 86% vs. 73% $p = 0,004$
Cavo, 2016	B: indukcja VCD 1-2 × AHSCT, R K: indukcja VCD, 4 × VMP, R	≥ VGPR 86% vs. 74% $p < 0,001$	36: 66% vs. 58% $p < 0,037$	–
Attal, 2017	B: 3 × RVD, AHSCT, 2 × RVD, R K: 3 × RVD, 5 × RVD, R	CR: 59% vs. 48% $p < 0,001$	50 vs. 36 $p < 0,001$	4 lata: 81% vs. 82% $p = NS$

B – grupa badana, K – grupa kontrolna, R – lenalidomid w podtrzymywaniu, objaśnienia skrótów kuracji w tekście

transplantation – TT) AHSCT (w kondycjonowaniu melfalan 200 mg/m²) lub 6 RMP (lenalidomid, melfalan, prednizon) u chorych po indukcji schematem RD (lenalidomid, deksametazon). Pacjenci w ramieniu AHSCT mieli znacznie dłuższe PFS (mediana 43 vs. 22 miesiące; $p < 0,001$) i wyższy odsetek 4-letniego OS (82% vs. 65%; $p = 0,02$). Zbliżone wyniki w podobnie zaplanowanym badaniu uzyskał Gay i wsp. [6]. Grupa 389 pacjentów otrzymywała w indukcji schemat RD, a następnie w wyniku randomizacji chorzy poddawani byli tandemowemu AHSCT lub otrzymywali 6 cykli RCD (cyklofosfamid, lenalidomid i deksametazon). Podobnie jak w badaniu Palumbo, pacjenci z grupy AHSCT mieli dłuższą medianę PFS (43 vs. 29 miesięcy; $p < 0,001$) i wyższy wskaźnik 4-letniego OS (86% vs. 73%; $p = 0,004$) w porównaniu z chorymi bez transplantacji. Dołączenie do schematu RD bortezomibu (RVD) znacząco wpłynęło na poprawę mediany PFS i OS, co zrodziło pytanie, czy uzupełnienie tej terapii o AHSCT jest uzasadnione. W badaniu IFM 2009 uczestniczyło 700 chorych na MM, którzy po indukcji za pomocą 3 cykli RVD byli poddawani AHSCT potem otrzymywali jeszcze 2 cykle RVD lub 5 cykli RVD bez AHSCT [7]. W obu grupach podtrzymywanie polegało na stosowaniu lenalidomidu. W grupie z AHSCT uzyskano wyższy odsetek CR (59% vs. 48%; $p = 0,03$), częstszą eradykację minimalnej choroby resztkowej (79% vs. 65%; $p < 0,001$) oraz wydłużenie PFS (mediana 50 vs. 36 miesięcy; $p < 0,001$), ale nie odnotowano żadnej różnicy w zakresie 4-letniego OS, co prawdopodobnie jest związane ze zbyt krótkim okresem obserwacji. Wyniki trzech wyżej przedstawionych badań, jak również badania EMN02/HO95 [8], które również wykazało wyższy odsetek remisji i wydłużenie PFS w ramieniu z AHSCT, przedstawiono w tabeli I. Wszystkie te badania dostarczyły niezbitych dowodów na przewagę AHSCT nad metodami nietransplantacyjnymi, głównie w zakresie jakości odpowiedzi (większa częstość CR i eradykacji MRD) oraz PFS. Korzystny wpływ na OS wykazały 2 badania, w pozostałych konieczna jest dłuższa obserwacja. Z tych właśnie powodów AHSCT nadal należy traktować jako standardową metodę leczenia chorych na MM.

Porównanie transplantacji wczesnej i opóźnionej

Do czasu wprowadzenia nowych terapii standardowym sposobem postępowania było wykonanie AHSCT jako konsolidacji po pierwszej linii leczenia, jakkolwiek w żadnym z badań dotyczących tego tematu, zarówno retrospektywnych, jak i randomizowanych nie wykazano

istotnego wpływu takiej strategii na odsetek OS, w porównaniu z transplantacją w nawrocie [3, 9, 10]. Najważniejszą korzyścią było wydłużenie czasu bez nawrotu choroby, leczenia i toksyczności związanej z terapią. Z chwilą wprowadzenia nowych terapii pytanie o konieczność wykonania wczesnej transplantacji stało się bardzo zasadne. Dwie analizy retrospektywne [11, 12], przeprowadzone u chorych, u których indukcja oparta była na lekach z grupy PI i IMiD i u których AHSCT była przeprowadzona w czasie 12 miesięcy od rozpoznania lub później, nie wykazały istotnych różnic w odsetku OS. Znacznie korzystniejsze wyniki dla opcji wczesnej transplantacji dostarczyła zbiorcza analiza z dwóch badań klinicznych RV-MM-209 i EMN-441 [13]. Wykazano, że tylko 53% pacjentów, którzy nie poddali się AHSCT w pierwszej linii, mogło mieć wykonaną transplantację w nawrocie choroby. Chorzy, u których wykonano AHSCT up front, nie tylko mieli dłuższe PFS (71% vs. 54%; $p < 0,001$), ale także wyższy odsetek OS (84% vs. 70%; $p < 0,001$). Istotny wniosek płynący z tej analizy jest taki, że bardzo duża grupa chorych, u których z różnych względów nie wykonano AHSCT w pierwszej linii, może nie kwalifikować się do transplantacji w nawrocie. Jest to związane ze starzeniem się pacjentów, pogorszeniem ich stanu sprawności, pojawieniem się chorób współistniejących oraz zmianą biologii nowotworu w nawrocie [3]. Dotąd więc nie pojawiły się przekonujące dowody negujące rolę AHSCT w pierwszej linii leczenia.

Porównanie transplantacji pojedynczej i tandemowej

Zależna od wielkości dawki odpowiedź na leczenie u chorych na MM skłoniła transplantologów do wprowadzenia metody tandemowego przeszczepienia, które polega na zaplanowanym wykonaniu drugiej autologicznej transplantacji, niezależnie od stanu remisji w czasie od 2 do 6 miesięcy od pierwszego zabiegu. Jedno z pierwszych badań, które miało wykazać wartość TT, przeprowadziła grupa IFM. Attal i wsp. [14] wykazali u chorych poddanych TT w stosunku do grupy, w której wykonano pojedynczą transplantację, większą częstość CR (41% vs. 50%; $p = 0,01$) i co ważniejsze – wyższy odsetek 7-letniego OS (21% vs. 42%; $p = 0,01$). Kolejne przeprowadzone badania nie wykazały wpływu na zwiększenie odsetka OS, jedynie na zwiększenie częstości CR i wydłużenie PFS [15, 16]. Bardzo korzystnych dla TT danych dostarczyła zbiorcza analiza czterech europejskich badań, która wykazała dłuższą medianę PFS (50 vs. 38 miesięcy; $p < 0,001$)

oraz większy odsetek 5-letniego OS (75% vs. 63%; $p = 0,002$) w grupie pacjentów poddanych podwójnej transplantacji [17]. Korzystne wyniki odnotowano także we wstępnej analizie europejskiego badania EMN02/HO95, w którym pacjenci poddani TT, mieli znacząco większy odsetek PFS (74% vs. 62%; $p = 0,005$) w porównaniu z chorymi, u których wykonano pojedynczą transplantację [18]. Bardzo interesującym pomysłem, pozwalającym na uniknięcie drugiej AHSCT, jest zastosowanie po pierwszej transplantacji konsolidacji i następnie podtrzymywania przy użyciu nowych leków. W badaniu StaMINA randomizowano pacjentów, którzy wcześniej przeszli pierwszy AHSCT do drugiej transplantacji bądź do konsolidacji przy użyciu kuracji RVD, a następnie podtrzymywania lenalidomidem [19]. Po medianie obserwacji 38 miesięcy nie stwierdzono różnic między obiema grupami, zarówno w zakresie PFS (57% vs. 57%), jak i OS (86% vs. 82%). Zestawienie wybranych badań oceniających wartość TT przedstawiono w tabeli II. Badanie StaMINA jest dotąd jedynym badaniem, które zakwestionowało wartość TT w porównaniu z konsolidacją i podtrzymywaniem, ale z uwagi na stosunkowo krótką medianę obserwacji większość badaczy nadal uważa, że druga transplantacja jest korzystną opcją, zwłaszcza dla pacjentów z grupy wysokiego ryzyka i tych, którzy nie osiągnęli co najmniej bardzo dobrej częściowej odpowiedzi (*very good partial response* – VGPR) po pierwszej AHSCT.

Konsolidacja i podtrzymywanie po transplantacji

Ideą zastosowania konsolidacji i podtrzymywania po AHSCT jest utrwalenie uzyskanej remisji w celu uniknięcia nawrotu i stosowania bardziej toksycznej linii leczenia, w tym kolejnej transplantacji. W konsolidacji najczęściej stosowane są schematy: RVD [19] i VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon) [20]. Badanie EMN02/HO95 wykazało szczególną wartość konsolidacji w grupie chorych z mniejszym stopniem zaawansowania i z cytogenetycznej grupy niskiego ryzyka [19]. Jednym z pierwszych leków stosowanych w podtrzymywaniu był talidomid. Mimo że jego podawanie wiąże się z występowaniem wielu działań niepożądanych (powikłania zakrzepowe, neuropatia), to w Polsce jest obecnie jedyną dostępną opcją podtrzymywania. Odpowiednią dawką leku jest 50-100 mg/dobę, a czas stosowania wynosi 6-12 miesięcy. Za idealny lek podtrzymujący uważany jest lenalidomid, wygodny w stosowaniu, a przy tym pozbawiony poważnej toksyczności. Niedawno zaprezentowane wyniki metaanalizy trzech randomizowanych badań klinicznych CALGB (Cancer and Leukemia Group B), IFM i GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto), które porównywały stosowanie w podtrzymywaniu lenalidomidu z placebo lub obserwacją, wykazały, że lenalidomid istotnie wydłużył PFS we wszystkich podgrupach pacjentów, bez względu na wiek, stopień zaawansowania szpiczaka oraz schemat indukcji (52,8 vs. 23,5 miesiąca) [21]. Wykazano także wydłużenie OS, z wyjątkiem kobiet w wieku powyżej 60 lat z niekorzystną cytogenetyką. Podsumowując, dodanie lenalidomidu zmniejsza ryzyko zgonu o 25%, zwiększając tym samym medianę przeżycia o około 2,4 roku. Testowany w badaniach klinicznych bortezomib nie wydaje się być dobrym lekiem podtrzymującym z racji niewygodnego sposobu podawania oraz działań niepożądanych. Duże nadzieje wiąże się natomiast

Tabela II. Zestawienie badań porównujących pojedynczy i podwójny AHSCT

Table II. The studies comparing single and double AHSCT

Autor, rok	PFS (single vs. TT) mediana	OS (single vs. TT) mediana
Attal, 2003	25 vs. 36 mies. $p = 0,03$	48 vs. 58 mies. $p = 0,1$
Fermand, 2003	31 vs. 33 mies.	–
Cavo, 2007	25 vs. 35 mies. $p = 0,01$	65 vs. 71 mies. $p = 0,9$
Cavo, 2013	50 vs. 38 mies. $p < 0,001$	75% vs. 63% $p = 0,002$
Cavo, 2016	3 lata: 60% vs. 73% $p = 0,03$	–

Tabela III. Parametry funkcji narządów u chorych na MM kwalifikowanych do AHSCT

Table III. Parameters of organ function in patients with MM qualified for AHSCT

Narząd/parametr	Wartość
SERCE Frakcja wyrzutowa lewej komory	> 40%
PŁUCA Pojemność dyfuzyjna CO ₂	> 40% do 80%
NERKI Filtracja kłębuszkowa	> 60 ml/min
WĄTROBA Bilirubina	< 1,5 × N
Aminotransferazy	< 2,5 × N

z najnowszym PI – icksazomibem, który jest mniej toksyczny od bortezomibu i podawany drogą doustną [10].

Kwalifikacja do transplantacji

W europejskich ośrodkach transplantacyjnych górną granicą wieku, do której wykonuje się AHSCT jest 65 lat. W związku z wprowadzeniem nowych form leczenia wspomagającego i poprawą bezpieczeństwa transplantacji pojawiło się wiele opracowań wskazujących na możliwość wykonania AHSCT u osób starszych, zwłaszcza do 70. roku życia. W USA rozważa się wykonanie AHSCT nawet u pacjentów do 80 roku życia [22]. Najważniejsze znaczenie dla decyzji kwalifikacyjnej powinien mieć jednak ogólny stan pacjenta, funkcje narządów i występowanie chorób współistniejących. Podstawowe wymagania, co do funkcji narządów u chorych kwalifikowanych do AHSCT zawiera tabela III [3].

Procedura mobilizacji komórek krwiotwórczych i transplantacji

Od lat 90., kiedy pojawił się granulocytarny czynnik wzrostu, prawie wyłącznym źródłem komórek krwiotwórczych (*hematopoietic stem cells* – HSC), które tworzą preparat przeszczepowy, jest krew obwodowa. HSC pozyskuje się drogą aferezy po uprzedniej mobilizacji przy użyciu chemioterapii (cyklofosfamid, etopozyd, cytarabina), z następowym podawaniem filgrastymu [23]. Preparat

przeszczepowy dobrej jakości cechuje się odpowiednio dużą liczbą komórek krwiotwórczych CD34-dodatnich ($>2,5 \times 10^6/\text{kg}$ biorcy, a najlepiej $>5 \times 10^6/\text{kg}$), brakiem zanieczyszczenia komórkami nowotworowymi, właściwą liczbą komórek immunologicznie kompetentnych (T, B, NK, dendrytycznych), a także odpowiednią proporcją między komórkami macierzystymi, odpowiedzialnymi za krótko- i długoterminową odnowę hematopoezy. Dużym postępem w mobilizacji HSC jest zastosowanie pleryksaforu, inhibitora wiązania między CXCR4 i SDF1 α , co znacznie zmniejszyło liczbę nieskutecznych mobilizacji [24].

Kolejnym ważnym elementem procedury przeszczepowej jest rodzaj schematu kondycjonującego. Od wielu lat standardem pozostaje podanie melfalanu w dawce 200 mg/m² [23]. W piśmiennictwie dominuje przekonanie, że po 65 roku życia dawka melfalanu w kondycjonowaniu powinna być zmniejszona do 100-140 mg/m², ale przedstawiono również dane, że zastosowanie dawki 200 mg/m² nie wpłynęło na zwiększenie śmiertelności u chorych po 65 roku życia [25]. Ostatnio, w celu optymalizacji kondycjonowania do melfalanu dołącza się busulfan, ewentualnie stosuje się połączenie busulfanu z cyklofosfamidem, ale dotąd nie wykazano przewagi tego typu schematu nad dużymi dawkami melfalanu [26]. Podobnie, dołączenie bortezomibu do melfalanu nie przełożyło się na zwiększenie PFS i OS. Dość interesująco przedstawiają się natomiast wstępne wyniki połączenia w kondycjonowaniu melfalanu z bendamustyną [27].

Podsumowanie

Podsumowując, nawet w dobie nowych terapii AHSTC pozostaje standardowym sposobem leczenia u chorych na MM, kwalifikujących się do przeszczepienia. Transplantacja poprawia jakość odpowiedzi oraz wydłuża przeżycie w porównaniu z terapią standardową. Zasadny jest pogląd, że AHSTC to ważny element złożonej strategii

leczenia, na którą składają się poza transplantacją nowe leki, stosowane w indukcji, konsolidacji i podtrzymywaniu. Nadal dominuje pogląd, że transplantacja powinna być wykonana wcześniej, głównie z tego powodu, że duża grupa chorych może nie kwalifikować się do przeszczepienia w nawrocie. Dopuszcza się jednak opcję opóźnionej transplantacji u młodych chorych, z grupy małego ryzyka, zwłaszcza wobec takiej woli pacjenta. Rosnące znaczenie konsolidacji i podtrzymywania, przy użyciu nowych terapii powodują konieczność ponownego ustalenia zasadności drugiej transplantacji. U młodych chorych z grupy wysokiego ryzyka powinno się w nawrocie rozważyć możliwość przeszczepienia allogenicznego, jakkolwiek należy sądzić, że dalszy postęp w rozwoju nowych metod terapii, zwłaszcza immunologicznych, ograniczy wskazania do tego typu transplantacji.

Wkład autorów / Authors' contributions

MC – całość pracy

Konflikt interesu / Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie / Financial support

Nie występuje.

Etyka / Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Piśmiennictwo References

- [1] 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(2):91–7.
- [2] Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al.; Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;348(19):1875–83.
- [3] Mina R, Lonial S. Is there still a role for stem cell transplantation in multiple myeloma? *Cancer* 2019;125(15):2534–43.
- [4] Su B, Zhu X, Jiang Y, et al. A meta-analysis of autologous transplantation for newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel agents. *Leuk Lymphoma* 2019;60(6):1381–8.
- [5] Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2014;371:895–905.
- [6] 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 randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(16):1617–29.
- [7] Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al.; IFM 2009 Study. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med* 2017;376(14):1311–20.
- [8] Cavo M, Beksac M, Dimopoulos MA, et al. Intensification therapy with bortezomib–melphalan–prednisone versus autologous stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma. An intergroup, multicenter, phase III study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM trial). *Blood* 2016;128:673.
- [9] Fermand JP, Katsahian S, Divine M, et al.; Group Myelome-Autogreffe. 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 trial from Group Myelome-Autogreffe. *J Clin Oncol* 2005;23(36):9227–33.
- [10] Al Hamed R, Bazarbachi AH, Malard F, Harousseau JL, Mohty M. Current status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2019;9(4):44.

- [11] 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(6):1585–92.
- [12] Dunavin NC, Wei L, Elder P, et al. Early versus delayed autologous stem cell transplant in patients receiving novel therapies for multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2013;54(8):1658–64.
- [13] Gay F, Oliva S, Petrucci MT, et al. Autologous transplant vs oral chemotherapy and lenalidomide in newly diagnosed young myeloma patients. A pooled analysis. *Leukemia* 2017;31(8):1727–34.
- [14] Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al.; Intergroupe Francophone du Myélome. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;349:2495–502.
- [15] Fermand JP, Alberti C, Marolleau JP. Single versus tandem high dose therapy (HDT) supported with autologous blood stem cell (ABSC) transplantation using unselected or CD34-enriched ABSC. Results of a two by two designed randomized trial in 230 young patients with multiple myeloma (MM). *Hematol J* 2003;4(suppl 1):S59.
- [16] 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(17):2434–41.
- [17] Cavo M, Salwender H, Rosiñol L, et al. Double vs single autologous stem cell transplantation after bortezomib-based induction regimens for multiple myeloma: an integrated analysis of patient-level data from phase European III studies. *Blood* 2013;122:767.
- [18] Cavo M, Petrucci MT, Di Raimondo F, et al. Upfront single versus double autologous stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma. An intergroup, multicenter, phase III study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM trial). *Blood* 2016;128:991.
- [19] Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, et al. Comparison of autologous hematopoietic cell transplant (autoHCT), bortezomib, lenalidomide (Len) and dexamethasone (RVD) consolidation with Len maintenance (ACM), tandem autoHCT with Len maintenance (TAM) and autoHCT with Len maintenance (AM) for up-front treatment of patients with multiple myeloma (MM). Primary results from the randomized phase III trial of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN 0702 – StaMINA trial). *Blood* 2016;128:LBA–1.
- [20] Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al.; GIMEMA Italian Myeloma Network. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. A randomised phase 3 study. *Lancet* 2010;376(9758):2075–85.
- [21] McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2017;35(29):3279–89.
- [22] Saad A, Mahindra A, Zhang MJ, et al. Hematopoietic cell transplant comorbidity index is predictive of survival after autologous hematopoietic cell transplantation in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(3):402–8.e1.
- [23] Adamczyk-Cioch M. Rola przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego. *Hematologia* 2011;2(2):131–139.
- [24] Arora S, Majhail NS, Liu H. Hematopoietic progenitor cell mobilization for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma in contemporary era. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2019;19(4):200–5.
- [25] Garderet L, Beohou E, Caillot D, et al. Upfront autologous stem cell transplantation for newly diagnosed elderly multiple myeloma patients. A prospective multicenter study. *Haematologica* 2016;101(11):1390–7.
- [26] Blanes M, Lahuerta JJ, González JD, et al. 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. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(1):69–74.
- [27] Farag S, Jeker B, Bacher U, et al. Dose-intensified bendamustine and melphalan (BenMel) conditioning before second autologous transplantation in myeloma patients. *Hematol Oncol* 2018;36(4):671–78.