

Multipl Miyelom Hastalarında Otolog Kök Hücre Nakli Öncesi Yanıt Durumunun ve Nakil İlişkili Faktörlerin Prognostik Önemi

Prognostic Significance of Response Status Before Autologous Stem Cell Transplantation and Transplant Related Factors in Multiple Myeloma Patients

Püsem PATIR¹, Nur SOYER¹, Raika DURUSOY², Fahri ŞAHİN¹, Güray SAYDAM¹,
Mahmut TÖBÜ¹, Murat TOMBULOĞLU¹, Filiz VURAL¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Amaç: Otolog kök hücre nakli (OKHN), performans durumu uygun multipl miyelom (MM) hastalarında standart bir tedavi yaklaşımıdır. Bu çalışmada, OKHN öncesi yanıt durumunun ve nakil ilişkili faktörlerin tedavi yanıtı ve sağkalım üzerine prognostik öneminin değerlendirilmesi amaçlandı.

Hastalar ve Yöntem: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2013-Haziran 2016 tarihleri arasında OKHN ile tedavi edilen 116 MM hastası retrospektif olarak analiz edildi.

Bulgular: OKHN öncesi en sık kullanılan indüksiyon kemoterapisi VAD (vinkristin, doksorubisin, deksametazon) ve bortezomib bazlı kemoterapi rejimi (%61.2) idi. Elli yedi (%49.1) hastaya kök hücre mobilizasyonu için yüksek doz siklofosfamid + rekombinant insan granülosit koloni uyarıcı faktör verildi. Hazırlama rejimi olarak melfalan 200 mg/m² (19 hastada 140 mg/m², 1 hastada 100 mg/m²) uygulandı. Nakil ilişkili mortalite %6.8 (n= 8) bulundu. İki yıllık progresyonsuz sağkalım olasılığı %64.3; iki yıllık genel sağkalım olasılığı %85.5 saptandı. Nakil öncesi yanıt durumları karşılaştırıldığında tam yanıt, çok iyi kısmi yanıt veya kısmi yanıt sağlanan hastalarda progresyonsuz ve genel sağkalım istatistiksel olarak durağan hastalık sağlanan hastalara göre daha uzun bulundu.

Sonuç: OKHN, performans durumu uygun yeni tanı MM hastalarında yaş sınırlaması olmaksızın etkili ve güvenli bir tedavidir. Etkin yeni ajanların bulunduğu bu dönemde birinci basamak tedavi ile yüksek kaliteli bir yanıt elde edilerek OKHN sonrası uzun süreli tedavi yanıtı sağlanabilir.

Anahtar Sözcükler: Multipl miyelom; Otolog kök hücre nakli; Yanıt

ABSTRACT

Objective: Autologous stem cell transplantation (ASCT) is a standard treatment approach in appropriate multiple myeloma (MM) patients. In this study, we aimed to evaluate the prognostic significance of the pre-ASCT response status and transplant related factors on treatment response and survival.

Patients and Methods: We analyzed retrospectively 116 MM patients who were uniformly treated with ASCT between January 2013 and June 2016 in the Department of Hematology at Ege University Medical Faculty.

Yazışma Adresi

Uzm. Dr. Püsem PATIR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları
Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı,
İzmir-Türkiye

Geliş: 05.01.2017 - Kabul: 23.05.2017

E-posta: pusemp@yahoo.com

Results: The most commonly used induction chemotherapy prior to ASCT was VAD (vincristine, doxorubicin, dexamethasone) and bortezomib based chemotherapy regimen (61.2%). Fifty-seven (49.1%) patients were given high dose cyclophosphamide + recombinant human granulocyte colony stimulating factor for stem cell mobilization. Preparation regimens with 200 mg/m² of melphalan were administered (140 mg/m² in 19 patients, 100 mg/m² in 1 patient). Transplant-related mortality was 6.8% (n= 8). Progression-free survival probability in 2 years was 64.3% and overall survival probability in 2 years was 85.5%. Compared with pre-ASCT response status, progression-free and overall survival were found to be statistically longer in patients with complete response, very good partial response, or partial response than patients with stable disease.

Conclusion: ASCT is an effective and safe treatment without age restriction in new diagnosed MM patients with appropriate performance status. Long-term treatment response after ASCT can be achieved by obtaining a high-quality response with first-line treatment at this time of effective new agents.

Key Words: Multiple myeloma; Autologous stem cell transplantation; Response

GİRİŞ

Multipl miyelom (MM), tüm hematolojik malignitelerin %10'unu oluşturan ve Avrupa ülkelerinde 5.7/100.000 kişiyi etkileyen bir plazma hücre neoplazmidir (1). Semptomatik hastalık; kemik iliğinde klonal plazma hücre artışı (%10'dan fazla), monoklonal immünglobulin varlığı ve hedef organ hasarı (hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi, kemikte litik lezyon) ile karakterizedir (2). Yeni geliştirilen etkin tedavilere rağmen, MM halen kür sağlanamayan bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Ancak, son 10 yılda, genel sağkalımda ve hastaların hayat kalitesinde büyük bir artış izlenmektedir. 1960'lı yılların başlarında melfalan, miyelom hücrelerine karşı umut verici etkinlik gösteren ilk ilaç olarak tanımlandı (3). O zamandan beri 1990'ların ortalarına kadar hiçbir tedavi MM hastalarının ömrünü uzatmayı gerçekten başaramadı ve hastalarda tatmin edici bir yanıt sağlanamadı. Yüksek doz kemoterapi sonrası uygulanan olog kök hücre nakli (OKHN) MM tedavisinde progresyonsuz ve genel sağkalımı uzatarak umut veren bir tedavi yöntemi oldu (4,5). MM tedavisinde birçok yeni ajan geliştirilmiştir. Talidomid, bortezomib ve lenalidomidin deksametazon ile birlikte ya da kombinasyon tedavileri olarak kullanımı yanıt oranlarını artırmıştır. Günümüzde, yeni ilaçların OKHN ile birlikte MM'de yanıt ve sağkalımda artış sağladığı gösterilmiştir (6). Bununla birlikte, bu prosedürden en fazla fayda sağlayacak hasta alt gruplarının tanımlanması, hastalık seyirinde OKHN'nin en iyi zamanlaması, OKHN sonrası sağkalımda indüksiyon tedavisinin rolü, olumsuz özelliklere sahip hastaların yönetimi açıklığa kavuşturulmalıdır.

Bu çalışmada, OKHN yapılan MM hastalarının retrospektif verileri, OKHN öncesi yanıt durumu ve nakil ilişkili faktörlerin sağkalım üzerine prognostik etkisi değerlendirilmiştir.

HASTALAR ve YÖNTEM

Hastalar

Bu tek merkez retrospektif klinik çalışmaya Ocak 2013-Haziran 2016 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp

Fakültesi Hastanesi Hematoloji Kliniğinde OKHN yapılan 116 MM hastası dahil edildi. Hastalara Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu [International Myeloma Working Group (IMWG)] kriterlerine göre tanı konuldu ve Durie-Salmon Sistem (DSS) kriterleri kullanılarak evrelendirme yapıldı (2,7).

Tedavi

İndüksiyon tedavisi, ilgili zaman aralığında standart klinik uygulamaya göre verildi ve bu nedenle farklı kemoterapi rejimlerinden oluştu. Periferik kan kök hücreleri (PKKH) ya rekombinant insan granülosit koloni uyarıcı faktör (rhG-CSF) (2 x 5 µg/kg/gün) ile tek başına veya rhG-CSF sonrası pleriksaför (0.24 mg/kg/gün) ile ya da siklofosfamid (Cy) (2 g/m²/gün, 2 gün) veya DCEP (deksametazon, Cy, etoposid, sisplatin) kemoterapisinden sonra rhG-CSF ile mobilize edildi. Periferik kanda CD34(+) 10-20 hücre/µL tespit edildiğinde PKKH toplanmaya başlandı. Yüksek doz hazırlama rejimi tek günde 200, 140 veya 100 mg/m² (komorbidite indeks skoru uyarlanarak) dozunda melfalan olarak verildi (8). PKKH, 0. günde son melfalan dozundan en az 24 saat sonra reinfüze edildi. OKHN sırasında enfeksiyon koruma destek tedavisi olarak flukonazol (1 x 400 mg/gün) ve asiklovir (3 x 250 mg/gün) verildi. OKHN sonrasında 5. günden itibaren, mutlak nötrofil sayısı (MNS) > 1.5 x 10³/µL olana kadar rhG-CSF, 5 µg/kg/gün dozunda uygulandı. Hematopoietik engraftman günlük hemogram bakılarak belirlendi ve nötrofil engraftmanı ardışık iki gün boyunca desteksiz MNS > 0.5 x 10³/µL veya 1 x 10³/µL olduğu ilk gün ve trombosit engraftmanı ardışık iki gün boyunca desteksiz trombosit > 20 x 10³/µL veya 50 x 10³/µL olduğu ilk gün olarak tanımlandı.

Bütün hastalardan kurumsal yönergelerle göre tedavi ve tedavinin sonucuna ilişkin verilerin analiz edilmesi için onam alındı. Çalışmanın etik izni T.C. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 01.04.2016 tarihinde onaylandı ve 16-3.1/5 sayı numarası verildi.

Değerlendirme ve Tanımlar

Fiziksel muayene, standart laboratuvar parametreleri, serum immüoglobulinleri ve serbest hafif zincirler, serum elektroforezi, serum immünfiksasyonu, idrar proteini, idrar protein elektroforezi, idrar immünfiksasyonu düzenli olarak değerlendirildi.

Tam yanıt [Complete Response (CR)], çok iyi kısmi yanıt [Very Good Partial Response (VGPR)], kısmi yanıt [Partial Response (PR)], durağan hastalık [Stable Disease (SD)] veya ilerleyici hastalık [Progressive Disease (PD)] IMWG yanıt kriterlerine göre her dört haftada bir değerlendirildi (9). Genel yanıt oranı [Overall Response Rate (ORR)], en iyi yanıtı CR, VGPR veya PR olan hastaların oranı olarak tanımlandı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 18.0 yazılımı kullanıldı. Klinikopatolojik parametreler ki-kare testi kullanılarak gruplar arasında karşılaştırıldı. Progresyonsuz sağkalım [Progression-free survival (PFS)], OKHN sonrası progresyon ya da herhangi bir nedenle ölüm arasındaki süre olarak hesaplandı. Genel sağkalım [Overall Survival (OS)], tanıdan (OS1) veya OKHN'den (OS2) itibaren herhangi bir nedenle ölüm arasındaki süre olarak hesaplandı. Sağkalım eğrileri, Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak çizildi ve log-rank testiyle karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık, p değerinin 0.05'ten küçük olması olarak tanımlandı.

BULGULAR

Yüz on altı hastanın 61'i kadın, 55'i erkekti. Tanı anında ve OKHN sırasındaki medyan yaş sırasıyla 58 (yaş aralığı 31-75 yıl) ve 59 (yaş aralığı 34-76 yıl) yıldı. Durie ve Salmon evreleme sistemine göre hastaların %58.6'sı Evre III'tü. En sık görülen paraproteinler IgG kappa (%35.3) ve IgG lambda (%24.1) olarak bulundu. Hastalara ilişkin temel özellikler Tablo 1'de özetlenmiştir.

İndüksiyon tedavisi olarak hastaların çoğuna VAD (vinkristin, doksorubisin, deksametazon) + bortezomib bazlı kemoterapi rejimi (%61.2) verilmişti. Tedavi sonrası ORR, %21.5'i CR olmak üzere %96.5'ti.

Tüm hastalardan medyan 5.6×10^6 /kg ($2.3-23 \times 10^6$ /kg) CD34+ kök hücre toplandı. Hazırlama rejimi olarak melfalan 96 hastada 200 mg/m^2 , 19 hastada 140 mg/m^2 , 1 hastada 100 mg/m^2 olarak uygulandı. Nötrofil ve trombosit engraftman medyan gün sayısı sırasıyla 13 (gün aralığı 9-22) ve 14 (gün aralığı 9-44) gündü. Hastanede medyan yatış süresi 25 (gün aralığı 13-60) gündü. OKHN sonrası ORR %79.3, nakil ilişkili mortalite %6.8 (n= 8) bulundu. Altı hasta septik şok nedeniyle öldü, iki hastanın ölüm nedeni tespit edilemedi. Hastaların dördünün nakil öncesi yanıtı PR, üçünün CR ve birinin VGPR idi. OKHN sonrası takipte ise 15 hasta ilerleyici hastalık, üç hasta sepsis, bir hasta kolon kansinomu, bir hasta malign melanom, bir hasta Bur-

Tablo 1. Temel özellikler

| | Toplam (n= 116) |
|-----------------------------|--------------------|
| Yaş, yıl | |
| Tanıda (medyan) | 58 (31-75) |
| Nakilde (medyan) | 59 (34-76) |
| Cinsiyet | |
| Kadın | 61 (%52.6) |
| Erkek | 55 (%47.4) |
| Evre (DSS) | |
| I | 24 (%20.6) |
| II | 24 (%20.6) |
| III | 68 (%58.6) |
| Paraprotein | |
| IgG Kappa | 41 (%35.3) |
| IgG Lambda | 28 (%24.1) |
| IgA Kappa | 11 (%9.5) |
| IgA Lambda | 9 (%7.8) |
| Kappa | 9 (%7.8) |
| Lambda | 12 (%10.3) |
| IgG Kappa ve Lambda | 2 (%1.7) |
| IgG ve IgA Kappa | 2 (%1.7) |
| IgG ve IgA Lambda | 1 (%0.9) |
| IgG Kappa ve IgA Lambda | 1 (%0.9) |
| Nakil sonrası relaps | 55 (%47.4) |
| Güncel durum | |
| Eksitus | 29 (%25) |
| Sağ | 87 (%75) |

kitt lenfoma nedeniyle kaybedildi. Nakil verileri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tanı ve OKHN'den sonra ölüme kadar hesaplanan medyan izlem süresi sırasıyla 33 (ay aralığı 7-109) ve 20.5 (ay aralığı 0-45) aydı. İzlem süresinde 55 (%47.4) hastada relaps/progresyon gelişti.

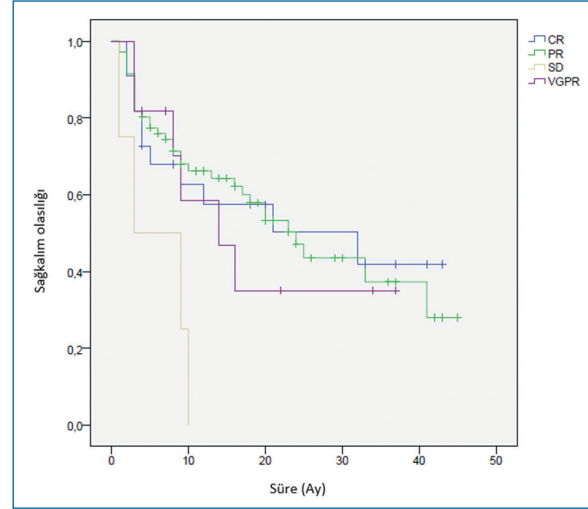
Beklenen iki yıllık PFS %59.8; iki yıllık OS1 %85.5; iki yıllık OS2 %72.5 saptandı. Nakil öncesi yanıt durumları karşılaştırıldığında CR, VGPR veya PR sağlanan hastalarda PFS, OS1 ve OS2 SD sağlanan hastalara göre istatistiksel olarak daha uzun bulundu (p= 0.040, p= 0.016, p= 0.025) (Şekil 1-3).

PFS ve OS2 için hasta cinsiyeti (p= 0.259, p= 0.388), nakil sırasındaki hasta yaşı (< 65 ve ≥ 65 yaş) (p= 0.534, p= 0.115), tanı anındaki evre (Evre I, Evre II, Evre III) (p= 0.794,

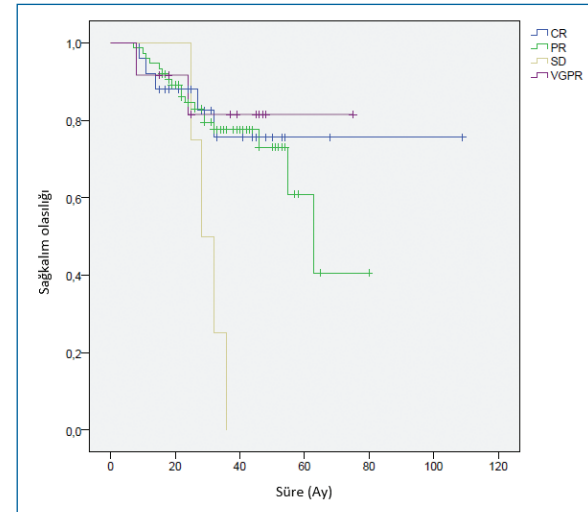
Tablo 2. Nakil verileri

| | | Toplam (n= 116) |
|-----------------------------------|--|--------------------------------------|
| Nakil öncesi tedavi | | |
| VAD | | 16 (%13.8) |
| VAD + Bor | | 71 (%61.2) |
| VAD + Bor + Len | | 6 (%5.2) |
| VAD + Bor + Len + DCEP | | 1 (%0.9) |
| VAD + Len | | 1 (%0.9) |
| Bor | | 17 (%14.7) |
| Bor + Len | | 3 (%2.6) |
| Len | | 1 (%0.9) |
| Nakil öncesi yanıt | | |
| CR | | 25 (%21.6) |
| VGPR | | 12 (%10.3) |
| PR | | 75 (%64.7) |
| SD | | 4 (%3.4) |
| Kök hücre mobilizasyonu | | |
| Yüksek doz Cy + rhG-CSF | | 57 (%49.1) |
| rhG-CSF | | 55 (%47.4) |
| rhG-CSF + Pleriksafor | | 3 (%2.6) |
| DCEP | | 1 (%0.9) |
| Hazırlama rejimi | | |
| Melfalan | | |
| 200 mg/m ² | | 96 (%82.8) |
| 140 mg/m ² | | 19 (%16.4) |
| 100 mg/m ² | | 1 (%0.9) |
| CD34(+) kök hücre sayısı | | |
| Medyan | | 5.6 (2.3-23) x10 ⁶ /kg |
| Nötrofil engraftmanı, gün | | |
| Medyan | | 13 (9-22) |
| Trombosit engraftmanı, gün | | |
| Medyan | | 14 (9-44) |
| Nakil yatış gün sayısı | | |
| Medyan | | 25 (13-60) |

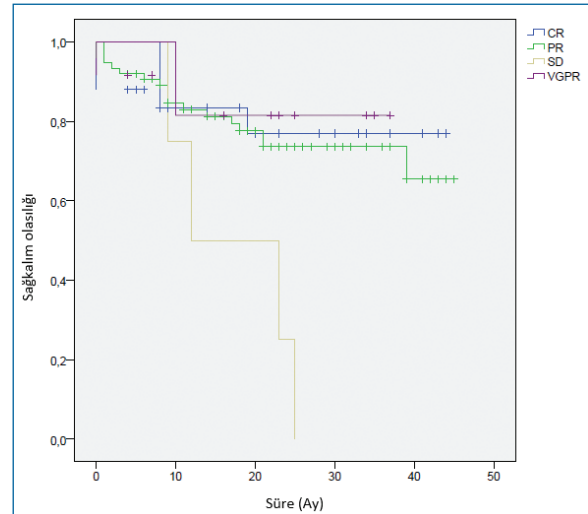
p= 0.264), kök hücre mobilizasyon şekli (kemoterapiden sonra rhG-CSF ve sadece rhGCSF) (p= 0.275, p= 0.438) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi.



Şekil 1. PFS: Nakil öncesi yanıt durumları.



Şekil 2. OS1: Nakil öncesi yanıt durumları.



Şekil 3. OS2: Nakil öncesi yanıt durumları.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Günümüzde MM tedavisinde, performans durumu uygun hastalarda kombinasyon kemoterapileri ile tümör yükünü azalttıktan sonra erken dönemde OKHN uygulanmaktadır. Fakat OKHN öncesi yanıt ve uzun dönem sonuçlar arasındaki ilişki, standart indüksiyon tedavisinden sonra düşük CR oranı nedeniyle net değildir (10,11). OKHN ile tedavi edilen MM tanılı bu hasta serimizde elde edilen sonuçlar, nakil öncesi yanıt durumu ile hem PFS hem de OS arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. Literatürde iki farklı büyük çalışmada, OKHN öncesi hastalık durumu PFS ve OS için prognostik bir faktör olarak bulunmuştur (12,13). Dokuz çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde de, OKHN öncesi CR yanıtı ile PFS ve OS arasında anlamlı bir ilişki bildirilmiştir (12,14-19). Bu çalışmada, OKHN öncesi tedavi ile CR, VGPR veya PR sağlanan hastalarda PFS ve OS, istatistiksel olarak SD sağlanan hastalara göre daha uzun bulunmuştur. Bu sonuç, OKHN öncesi indüksiyon tedavisinde maksimum yanıtı ulaşılmamasının yanıt süresinin devamı, hayat kalitesi ve yaşam süresi açısından anlamlı olduğunu düşündürmüştür. Bu nedenle günümüz koşullarında indüksiyon tedavisine yeni ajanların eklenmesi göz önünde bulundurulmalıdır.

OKHN, 65 yaşına kadar olan hastalar için standart ilk basamak tedavi olarak düşünülmeyle birlikte, MM'li hastaların büyük çoğunluğu yaşlıdır. Çok merkezli retrospektif bir çalışmada yaşlı hastaların performans durumlarına ve komorbiditelerin yokluğuna bağlı olarak OKHN ile tedavi edilebilecekleri sonucuna ulaşılmıştır (20). Yine bir başka çalışmada, > 65 ve < 70 yaş aralığında seçilmiş yaşlı hastalarda OKHN'nin mortalitede bir artışa neden olmadan yapılabileceği gösterilmiştir (21). Bizim çalışmamızda da OKHN sırasında < 65 ve ≥ 65 yaş hastalar arasında PFS ve OS'de anlamlı bir fark izlenmemiştir. Bu nedenle MM hastalarında yaşın OKHN için bir engel olmayacağı ve seçilmiş ≥ 65 yaş hastalarda OKHN'den faydalanabileceği düşünülmüştür.

Mobilizasyon rejimlerinden biri olan Cy'nin popülaritesi son yıllarda, özellikle lenalidomid ile tedavi edilen hastalarda kök hücre toplama kapasitesini artırması nedeniyle artmıştır (22-33). Ayrıca Cy, teorik olarak mobilizasyon sırasında anti-MM etki de sağlamaktadır. Bu avantajlara rağmen, Cy tek başına rhG-CSF ile karşılaştırıldığında daha ciddi toksisite profiline sahiptir. Cy toksisitesi olmaksızın rhG-CSF ile başarısız mobilizasyon olan hastalarda yeterli mobilizasyon sağlayabilen pleriksafurun varlığı ile birlikte Cy'nin yararlarının toksisite riskini gerçekten de hak edip etmediğinin belirlenmesi hayati bir önem taşımaktadır (34). Dingli ve arkadaşları, PFS ve OS açısından Cy + rhG-CSF ve rhG-CSF arasında bir fark bulamamıştır (35). Nakason ve arkadaşları ise kök hücre mobilizasyonu için tek başına rhG-CSF'nin yeterli olduğunu bildirmişlerdir (36). Çalışmamızda tek başına Cy + rhG-CSF karşı rhG-CSF ile

mobilizasyonun PFS ve OS üzerine anlamlı bir farklığı saptanmamıştır. Bu veriler Cy'nin mobilizasyonda rutin kullanımının hastanın aldığı indüksiyon tedavisine, yaşa, performans durumuna göre değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymuştur.

Çalışmamızda nakil ilişkili mortalite oranı (%6.8), Thoenissen ve arkadaşlarının tek merkez retrospektif analize göre daha yüksek bulunmuştur (37). Bu sonuç merkezimizde destekleyici bakım kalitesinin ve infeksiyon kontrol programlarının iyileştirilmesi gerektiğini göstermiştir.

OKHN ve yeni ajanların kullanımını takiben yapılan terapötik ilerlemeler MM'de klinik sonuçları önemli ölçüde geliştirmiştir. Bununla birlikte, yaşam beklentisinin artması, ikincil primer malignite [Second Primary Malignancies (SPMs)] ile ilgili endişelerin yenilenmesine yol açmıştır. Bu çalışmada izlem süresinde bir kolon karsinomu, bir malign melanom ve bir Burkitt lenfoma olmak üzere toplam üç hastada SPMs gelişmiştir. Literatürde, OKHN sonrası MM hastalarında SPM insidansında anlamlı bir artış bildirilmemiştir (38-41). Özellikle, Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan yakın tarihli yaş, ırk ve cinsiyete göre düzeltilmiş karşılaştırmalı retrospektif geniş bir kohort çalışmasında, 100 kişi-yıl için 1.2 yeni kanser insidans hızı ve 3, 5 ve 7 yıllık kümülatif insidanslar sırasıyla %2.6, %4.2 ve %6.1 olarak rapor edilmiştir (40).

OKHN, yaş sınırlaması olmaksızın performans durumu uygun yeni tanı MM hastalarında etkili ve güvenli bir tedavi yöntemi olarak yerini korumaktadır. OKHN öncesi yeni ajanların tedaviye eklendiği bu dönemde birinci basamak tedavi ile maksimum yanıt düzeyine ulaşmanın önemi devam etmektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Veri toplama: PP, NS, FŞ, GS, MT, MT, FV; Literatür tarama, istatistik, makalelerin yazımı ve düzenlenmesi: PP, NS, RD, FV.

KAYNAKLAR

1. Becker N. Epidemiology of multiple myeloma. Recent Results Cancer Res 2011;183: 25-35.
2. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. Leukemia 2009;23:3-9.
3. Hoogstraten B, Sheehy PR, Cuttner J, Cooper T, Kyle RA, Oberfield RA, et al. Melphalan in multiple myeloma. Blood 1967;30:74-83.

4. 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. *N Engl J Med* 1996;335:91-7.
5. Barlogie B, Attal M, Crowley J, van Rhee F, Szymonifka J, Moreau P, et al. Long-term follow-up of autotransplantation trials for multiple myeloma: update of protocols conducted by the intergroupe francophone du myelome, southwest oncology group, and university of arkansas for medical sciences. *J Clin Oncol* 2010;28:1209-14.
6. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H. The role of complete response in multiple myeloma. *Blood* 2009;114:3139-46.
7. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975;36:842-54.
8. Saad A, Mahindra A, Zhang MJ, Zhong X, Costa LJ, Dispenzieri A, et al. Hematopoietic cell transplant comorbidity index is predictive of survival after autologous hematopoietic cell transplantation in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:402-8.
9. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Barlogie B, Anderson K, Gertz M, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20(9):1467-73. Erratum in: *Leukemia* 2007;21(5):1134. *Leukemia* 2006;20(12):2220.
10. Cavo M, Testoni N, Terragna C, et al. Up-front thalidomide-dexamethasone (THAL) and double autologous transplantation (double TX) for multiple myeloma: Comparison with double TX without added thalidomide and prognostic implications of chromosome 13 deletion and translocation t(4;14). *Blood* 2006;108:878 (abstr 3081).
11. Straka C, Liebisch P, Hennemann B, et al. The effects of induction chemotherapy and high-dose melphalan with tandem autologous transplantation in multiple myeloma: The prospective randomized DSMM 2 study. *Blood* 2007;110:138 (abstr 446).
12. Majolino I, Vignetti M, Meloni G, Vegna ML, Scimè R, Tringali S, et al. Autologous transplantation in multiple myeloma: a GITMO retrospective analysis on 290 patients. *Haematologica* 1999;84:844-52.
13. Morris C, Iacobelli S, Brand R, Bjorkstrand B, Drake M, Niederwieser D, et al. Benefit and timing of second transplantations in multiple myeloma: clinical findings and methodological limitations in a European Group for Blood and Marrow Transplantation registry study. *J Clin Oncol* 2004;22:1674-81.
14. van de Velde H, Liu X, Chen G, Cakana A, Deraedt W, Bayssas M. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica* 2007;92:1399-406.
15. Bjorkstrand B, Goldstone AH, Ljungman P, Brandt L, Brunet S, Carlson K, et al. Prognostic factors in autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: An EBMT Registry Study: European Group for Bone Marrow Transplantation. *Leuk Lymphoma* 1994;15:265-72.
16. Galli M, Nicolucci A, Valentini M, Belfiglio M, Delaini F, Crippa C, et al. Feasibility and outcome of tandem stem cell autotransplants in multiple myeloma. *Haematologica* 2005;90:1643-9.
17. O'Shea D, Giles C, Terpos E, Perz J, Politou M, Sana V, et al. Predictive factors for survival in myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation: a single centre experience in 211 patients. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:731-7.
18. Barbui AM, Galli M, Viero P, et al. Complete response at transplantation and "in vitro" graft purging are associated with the best results in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with a tandem autologous transplant program. *Blood* 2001;683:210a (abstr).
19. Alvares CL, Davies FE, Horton C, Patel G, Powles R, Sirohi B, et al. 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;129:607-14.
20. Ozaki S, Harada T, Saitoh T, Shimazaki C, Itagaki M, Asaoku H, et al; Japanese Society of Myeloma; European Myeloma Network. Survival of multiple myeloma patients aged 65-70 years in the era of novel agents and autologous stem cell transplantation. A multicenter retrospective collaborative study of the Japanese Society of Myeloma and the European Myeloma Network. *Acta Haematol* 2014;132:211-9.
21. Merz M, Neben K, Raab MS, Sauer S, Egerer G, Hundemer M, et al. Autologous stem cell transplantation for elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel agents. *Ann Oncol* 2014;25:189-95.
22. Shpall EJ. The utilization of cytokines in stem cell mobilization strategies. *Bone Marrow Transplant* 1999;23(Suppl 2):S13-S19.
23. Narayanasami U, Kanteti R, Morelli J, Klekar A, Al-Olama A, Keating C, et al. Randomized trial of filgrastim versus chemotherapy and filgrastim mobilization of hematopoietic progenitor cells for rescue in autologous transplantation. *Blood* 2001;98:2059-64.
24. Gertz MA, Kumar SK, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, Buadi FK, et al. Comparison of high-dose CY and growth factor with growth factor alone for mobilization of stem cells for transplantation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2009;43:619-25.
25. Koc ON, Gerson SL, Cooper BW, Laughlin M, Meyerson H, Kutteh L, et al. Randomized cross-over trial of progenitor-cell mobilization: high-dose cyclophosphamide plus granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor plus G-CSF. *J Clin Oncol* 2000;18:1824-30.
26. Alegre A, Tomas JF, Martinez-Chamorro C, Gil-Fernández JJ, Fernández-Villalta MJ, Arranz R, et al. Comparison of peripheral blood progenitor cell mobilization in patients with multiple myeloma: high-dose cyclophosphamide plus GM-CSF vs. G-CSF alone. *Bone Marrow Transplant* 1997;20:211-7.
27. Fitoussi O, Perreau V, Boiron JM, Bouzigon E, Cony-Makhoul P, Pigneux A, et al. A comparison of toxicity following two different doses of cyclophosphamide for mobilization of peripheral blood progenitor cells in 116 multiple myeloma patients. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:837-42.
28. Pusic I, Jiang SY, Landua S, Uy GL, Rettig MP, Cashen AF, et al. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:1045-56.
29. Arora M, Burns LJ, Barker JN, Miller JS, Defor TE, Olujuhongbe AB, et al. Randomized comparison of granulocyte colony stimulating factor versus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor plus intensive chemotherapy for peripheral blood stem cell mobilization and autologous transplantation in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10:395-404.
30. Desikan KR, Barlogie B, Jagannath S, Vesole DH, Siegel D, Fassas A, et al. Comparable engraftment kinetics following peripheral-blo-

- od stem-cell infusion mobilized with granulocyte colony-stimulating factor with or without cyclophosphamide in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1998;16:1547-53.
31. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Gastineau DA, et al. Impact of lenalidomide therapy on stem cell mobilization and engraftment post-peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed myeloma. *Leukemia* 2007;21:2035-42.
 32. Mark T, Stern J, Furst JR, Jayabalan D, Zafar F, LaRow A, et al. Stem cell mobilization with cyclophosphamide overcomes the suppressive effect of lenalidomide therapy on stem cell collection in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:795-8.
 33. Popat U, Saliba R, Thandi R, Hosing C, Qazilbash M, Anderlini P, et al. Impairment of filgrastim-induced stem cell mobilization after prior lenalidomide in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:718-23.
 34. Costa LJ, Miller AN, Alexander ET, Hogan KR, Shabbir M, Schaub C, et al. Growth factor and patient-adapted use of plerixafor is superior to CY and growth factor for autologous hematopoietic stem cells mobilization. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:523-8.
 35. Dingli D, Nowakowski GS, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman S, Lit-zow MR, et al. Cyclophosphamide mobilization does not improve outcome in patients receiving stem cell transplantation for multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006;6:384-8.
 36. Nakasone H, Kanda Y, Ueda T, Matsumoto K, Shimizu N, Minami J, et al; Kanto Study Group of Cell Therapy. Retrospective comparison of mobilization methods for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Am J Hematol* 2009;84:809-14.
 37. Thoennissen GB, Görlich D, Bacher U, Aufenberg T, Hüsken AC, Hansmeier AA, et al. Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma in the era of novel drug induction: a retrospective single-center analysis. *Acta Haematol* 2017;137(3):163-72.
 38. Mailankody S, Pfeiffer RM, Kristinsson SY, Korde N, Bjorkholm M, Goldin LR, et al. Risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes after multiple myeloma and its precursor disease (MGUS). *Blood* 2011;118:4086-92.
 39. Razavi P, Rand KA, Cozen W, Chanan-Khan A, Usmani S, Ailawadhi S. Patterns of second primary malignancy risk in multiple myeloma patients before and after the introduction of novel therapeutics. *Blood Cancer J* 2013;3:e121.
 40. Mahindra A, Raval G, Mehta P, Brazauskas R, Zhang MJ, Zhong X, et al. New cancers after autotransplantations for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:738-45.
 41. Forrest DL, Nevill TJ, Naiman SC, Le A, Brockington DA, Barnett MJ, et al. Second malignancy following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation: incidence and risk factor analysis. *Bone Marrow Transplant* 2003;32:915-23.