

Atualização/ Update

Transplante de células-tronco hematopoéticas em gamopatias monoclonais

Hematopoietic stem cell transplantation for monoclonal gammopathies

Angelo Maiolino¹

Cristiana Solza²

José Carlos Barros³

Erika Coelho⁴

Roberto Magalhães⁵

Rosane Bittencourt⁶

Angelo Atalla⁷

Ellen Carnevali⁸

Sergio Roithmann⁹

Vânia Hungria¹⁰

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é um procedimento de fundamental importância na estratégia terapêutica das gamopatias monoclonais. No mieloma múltiplo, em particular, o TCTH autólogo está indicado como estratégia de primeira linha para pacientes até 70 anos de idade. Nesta capítulo serão discutidas as indicações, estratégias e recomendações envolvendo o TCTH em gamopatias monoclonais, amiloidose e POEMS, frutos da Reunião de Consenso da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010;32 (Supl. 1):115-124.

Palavras-chave: Transplante de células-tronco hematopoéticas; mieloma múltiplo; gamopatias monoclonais.

Transplante de células tronco hematopoéticas para o mieloma múltiplo

Introdução

O mieloma múltiplo (MM) é parte de um espectro de condições patológicas conhecidas como gamopatias monoclonais. Estas se caracterizam pela proliferação clonal maligna de plasmócitos, que produzem uma imunoglobulina patológica monoclonal (proteína M). O MM corresponde a cerca de 1% de todas as neoplasias e a 10% de todos os casos de neoplasias hematológicas. É uma doença de

pacientes mais idosos, cuja mediana de idade ao diagnóstico situa-se entre 60 e 65 anos. A incidência é maior em negros do que em brancos (2:1), mas parece ser igual em homens e mulheres. Nos EUA são diagnosticados cerca de 15 mil novos casos/ano. As principais características da doença são a proliferação clonal de plasmócitos malignos e a produção, na maioria dos casos (excetuando-se os MM não secretores), de uma imunoglobulina monoclonal (proteína M). O quadro clínico e laboratorial resulta basicamente de proliferação celular tumoral (lesões osteolíticas, anemia, infiltração tecidual extraóssea), produção de proteína M (insuficiência renal, predisposição a infecções, síndrome de hiperviscosidade) e

¹Médico hematologista. Professor adjunto de Hematologia – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Rio de Janeiro-RJ.

²Médico hematologista. Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) – Rio de Janeiro-RJ.

³Médico hematologista. Santa Casa da Misericórdia de São Paulo – São Paulo-SP.

⁴Médico hematologista. Hemope – Recife-PE.

⁵Médico hematologista. Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Rio de Janeiro-RJ.

⁶Médico hematologista. Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre-RS.

⁷Médico hematologista. Universidade Federal de Juiz de Fora – Juiz de Fora-MG.

⁸Médico hematologista. Unicamp – Campinas-SP.

⁹Médico hematologista. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – Porto Alegre-RS.

¹⁰Médico hematologista. Santa Casa da Misericórdia de São Paulo – São Paulo-SP.

Correspondência: Angelo Maiolino

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco, 255

Serviço de Hematologia, 4º andar, sala 4A12 – Cidade Universitária, Ilha do Fundão

21941-913 – Rio de Janeiro-RJ – Brasil

Tel.: (55 21) 2562-2460

E-mail: maiolino@hucff.ufrj.br

Doi: 10.1590/S1516-84842010005000017

produção de citocinas pelas células do próprio tumor ou do estroma medular (lesões ósseas, hipercalemia). O diagnóstico do MM baseia-se na presença da proteína M sérica e/ou urinária e na infiltração medular por plasmócitos e/ou pelo aparecimento de plasmocitomas. O diagnóstico diferencial pode ser necessário com a gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS, abreviatura do inglês), as metástases ósseas de algumas neoplasias sólidas ou a amiloidose sistêmica primária. Os critérios diagnósticos de MGUS, MM assintomático, MM sintomático, plasmocitoma ósseo solitário e plasmocitoma extramedular foram revistos pelo International Myeloma Working Group e estão descritos nas Tabelas 1 a 4.¹

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

Todos os três critérios são necessários:

1. Proteína monoclonal sérica e/ou urinária em baixa concentração:
IgG sérica <3 g/dL; IgA sérica <2 g/dL
Cadeia K ou λ urinária <1 g/24h
2. Porcentagem de plasmócitos na medula óssea <10%
3. Cálcio, hemoglobina e creatinina sérica normais;
Ausência de lesões ósseas ao RX simples;
Ausência clínica e laboratorial de amiloidose, doença de depósito de cadeias leves e outros distúrbios linfoproliferativos

Tabela 2. Critérios diagnósticos para mieloma múltiplo assintomático

Todos os três critérios são necessários:

1. Proteína monoclonal sérica e/ou urinária presente
2. Plasmócitos monoclonais presentes na MO e/ou em tecido
3. Ausência de critérios para MGUS, MM sintomático ou plasmocitoma solitário de osso ou extramedular

Tabela 3. Critérios diagnósticos para mieloma múltiplo sintomático

Todos os três critérios são necessários:

1. Proteína monoclonal presente, sérica e/ou urinária*
2. Plasmócitos monoclonais presentes na MO ≥10% e/ou plasmocitoma
3. Dano orgânico relacionado ao MM (presença de 1 ou mais)
[C] Cálcio sérico 0,25 mmol/L > Normal ou > 11,0 mg/dl
[R] Insuficiência renal: creatinina ≥ 2mg/dL
[A] Anemia: hemoglobina 2 g <Normal ou <10 g/dL
[B] Lesões ósseas osteolíticas ou osteoporose com fraturas compressivas**

Outros: hiperviscosidade sintomática, amiloidose, infecções bacterianas recorrentes (>2 episódios/ano)

*Se a proteína monoclonal não é detectada (MM não secretor), a plasmocitose medular precisa ser ≥ 30% ou plasmocitoma deve ser documentado por biópsia

**Se a lesão óssea decorre de plasmocitoma solitário ou somente osteoporose, sem fratura, a plasmocitose medular precisa ser ≥ 30%

Tabela 4. Critérios diagnósticos para plasmocitoma ósseo solitário e extramedular

Todos os três critérios são necessários:

1. Plasmocitoma em um único sítio ósseo ou em um único sítio extramedular, confirmado por exame de imagem*
Proteína monoclonal sérica e/ou urinária ausente ou em baixa concentração:
IgG sérica < 3g/dL; IgA sérica < 2g/dL; k ou λ urinária < 1g/24h
2. Plasmócitos < 10% em MO
3. Dano orgânico relacionado ao MM ausente

*Estudo radiológico de ossos longos para ambos e RNM de coluna

Transplante de células-tronco hematopoéticas autólogo no mieloma múltiplo

A quimioterapia em altas doses (QAD) no MM foi introduzida no início dos anos 80 pelo grupo do hospital Royal Marsden (Reino Unido). Sessenta e três pacientes com MM recém-diagnosticados participaram de um estudo de fase II entre novembro de 1981 e abril de 1986. Todos os pacientes receberam melfalano em altas doses (140 mg/m²) sem suporte de células-tronco hematopoéticas (CTH). A taxa global de resposta foi de 82%, com remissão completa (RC) de 32 %, bem maior que os 5% obtidos pela quimioterapia convencional (QT). O principal inconveniente foi a alta (16%) mortalidade relacionada ao tratamento (MRT). A sobrevida global (SG) mediana do grupo inteiro foi de quatro anos e a sobrevida livre de evento (SLE) mediana foi de 16 meses.² Com a introdução do resgate com CTH, ocorreu uma considerável redução da toxicidade e vários grupos iniciaram estudos clínicos explorando esta prática.

O grupo da Universidade de Arkansas (EUA) explorou uma abordagem alternativa para pacientes com MM recém-diagnosticado. O protocolo Total Therapy I incluiu uma fase de indução inicial com QT (VAD, 3 ou 4 ciclos), seguida de coleta de medula óssea ou células-tronco de sangue periférico. Ciclofosfamida (4 g/m²) e GM-CSF foram usados para a mobilização das CTH. Após a coleta, um regime sem resistência cruzada (EDAP – etoposide, dexametasona, doxorubicina e cisplatina) foi utilizado para aumentar a citorredução antes do TCTH auto. Um primeiro transplante foi realizado após condicionamento com melfalano 200 mg/m² (MEL200), seguido de um segundo, semelhante, três a seis meses depois. Os pacientes que não alcançaram pelo menos resposta parcial com o primeiro transplante receberam um regime de condicionamento diferente do inicial, com MEL140 e irradiação corporal total (ICT). Como manutenção pós-transplante os pacientes receberam IFN-2α até que ocorresse a recidiva ou progressão da doença. Foram avaliados 231 pacientes com idade mediana de 51 anos (50 pacientes com idade ≥ 60 anos), dos quais 9% tinham creatinina acima de 2,0 mg/dl. Noventa por cento dos pacientes completaram a fase de indução, 84% receberam um tratamento com altas doses e 71% receberam dois TCTH

auto. O aumento progressivo das taxas de resposta após cada fase do protocolo foi evidente. A taxa de RC foi de 5% após o VAD, 30% após o primeiro transplante e 41% após o segundo. Uma análise por intenção de tratamento de todos os 231 pacientes revelou uma SLE mediana em cinco anos de 42%, e SG de 58%. A MRT foi de 1% após o primeiro e 4% após o segundo transplante. Os fatores associados a melhor prognóstico foram a ausência de anormalidades citogenéticas desfavoráveis (11q- e del13) e baixos níveis de β_2 -microglobulina. Os resultados do protocolo foram comparados em um estudo caso-controle com os de pacientes tratados com QT convencional, pelo Southwest Oncology Group (SWOG). Os pacientes foram pareados por idade, nível de β_2 -microglobulina e creatinina. O Total Therapy I foi superior em termos de resposta parcial (85 contra 52%, $p = 0,0001$), SLE (49 contra 20 meses, $p = 0,0001$) e SG (62 contra 46 meses, $p = 0,003$).³

O Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) conduziu um estudo randomizado comparando QT com quimioterapia em altas doses, seguida de TCTH auto para pacientes recém-diagnosticados com MM. Os pacientes foram randomizados no momento do diagnóstico. O regime de QT foi o VMCP (vincristina, melfalano, ciclofosfamida e prednisona)/VBAP (vincristina, carmustina, doxorubicina e prednisona). Os pacientes no braço de QT receberam um total de 12 ciclos e o grupo de TCTH auto recebeu de quatro a seis ciclos do mesmo tratamento como indução, seguido de coleta de medula óssea autóloga. Os pacientes receberam melfalano 140 mg/m² (MEL140) e ICT com 8 Gy seguindo de reinfusão da CTH. Ambos os grupos receberam interferon- α (IFN- α) como manutenção até a recidiva ou progressão da doença. No total, 200 pacientes foram avaliáveis. Os pacientes em ambos os grupos eram comparáveis em relação à idade, sexo, estágio, isotipo da proteína monoclonal e nível de β_2 -microglobulina. A RC foi definida como ausência da proteína M na eletroforese do soro e da urina e menos de 5% de plasmócitos na medula óssea. Resposta parcial muito boa (RPMB) foi definida como redução de 90% no nível de proteína M. O TCTH auto melhorou significativamente as taxas de resposta em comparação com a QT: 38% dos pacientes no braço TCTH auto alcançaram RC ou RPMB, contra 14% dos pacientes no grupo de QT ($p < 0,001$). A SLE e a SG também melhoraram com o TCTH auto, chegando a medianas de 28 e 57 meses, contra 18 e 44 meses no grupo da QT. A SLE e a SG em sete anos foram 8% e 25% no braço de QT, contra 16% e 43% no braço de TCTH auto ($p = 0,01$ e $p = 0,03$, respectivamente).

Apesar do estudo IFM 90 ter mostrado melhora significativa em termos de taxa de resposta SLE e SG para os pacientes tratados com TCTH auto, a SLE em sete anos foi

Tabela 5. Comparação entre os principais estudos randomizados de quimioterapia convencional (QT) e quimioterapia em altas doses com resgate hematopoético (TCTH auto) no tratamento do mieloma múltiplo

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

N: número; RC: remissão completa; SLE: sobrevida livre de eventos; SG: sobrevida global; QT: quimioterapia convencional; TCTH auto : transplante de células-tronco hematopoéticas autólogo

de apenas 16%, sem que se observasse um platô da curva, sugerindo que novas estratégias terapêuticas deveriam ser introduzidas.⁴

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

Transplante único ou transplante duplo?

A chave para a obtenção de respostas mais duradouras no MM pode estar na máxima intensificação possível do tratamento para a obtenção de uma remissão completa (RC). A RC afeta de forma positiva as taxas de SLE e SG. O grupo francês (IFM) explorou esta estratégia em um outro estudo randomizado. No estudo IFM 94, 399 pacientes com MM recém-diagnosticado e idade inferior a 60 anos foram randomizados para receber um TCTH auto único, após MEL140 e ICT (8 Gy), ou um TCTH auto duplo, utilizando MEL140 no primeiro e MEL140 com ICT (8 Gy) no segundo transplante. Os pacientes foram tratados inicialmente com três a quatro ciclos de VAD. As características e fatores de risco dos pacientes eram semelhantes entre os quatro grupos. As taxas de resposta (RC + RPMB) não foram significativamente diferentes entre os dois grupos (42% no transplante único e 50% no duplo). No entanto, os pacientes submetidos ao duplo transplante apresentaram maior SLE em sete anos (20% contra 10%; $p < 0,03$) e SG em sete anos (42% contra 21%; $p < 0,01$). Este benefício, no entanto, ficou mais evidente apenas para os subgrupos de pacientes que foram mau respondedores ao VAD (>50% de redução da proteína M) ou ao primeiro transplante (> 90% de redução da proteína M).¹⁰

Mais três grupos compararam a estratégia do único versus duplo transplante. Em nenhum deles ficou demonstrada uma vantagem em termos de sobrevida global para

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

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

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

pacientes submetidos ao duplo transplante e apenas no estudo do grupo italiano (de Cavo e cols.) ficou demonstrada vantagem em termos de SLE (Tabela 6).

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

Qual o melhor momento para a realização do transplante?

A questão de qual seria o melhor momento no curso da doença (precoce ou tardio) para a realização de TCTH auto foi explorada em um único estudo randomizado, que comparou ambas as estratégias. Neste estudo foram incluídos 185 pacientes, dos quais 91 receberam TCTH auto após indução rápida com QT (transplante precoce) e 94 receberam TCTH auto somente após ocorrência de recidiva ou progressão da doença (transplante tardio). Os resultados foram semelhantes quanto à mortalidade relacionada ao transplante (MRT) e SG, mas os pacientes transplantados precocemente receberam menos ciclos de quimioterapia e permaneceram assintomáticos por mais tempo que os transplantados tardiamente.¹⁵

Regimes de quimioterapia em altas doses

A grande maioria dos regimes de quimioterapia em altas doses utilizados no MM baseia-se na combinação de melfalano como agente único ou combinado a ICT, em doses diferentes (140 a 220 mg/m²). Combinações incluindo outros agentes alquilantes já foram utilizadas, mas nenhuma apresentou vantagens significativas quando comparada ao melfalano.¹⁶ O grupo francês conduziu um estudo randomizado (IFM 95), comparando dois regimes diferentes de TCTH auto para MM recém-diagnosticado em 282 pacientes. No braço A, 140 pacientes foram tratados com MEL140 e ICT 8 Gy, e no braço B, 142 pacientes foram tratados com MEL

200. A toxicidade foi significativamente menor no grupo tratado sem ICT (menor duração de neutropenia, de trombocitopenia e de internação, menos transfusões e menos mucosite grave). Cinco mortes por toxicidade ocorreram no braço com ICT, contra nenhuma no outro braço. A SLE mediana foi semelhante (21 contra 20,5 meses), mas a SG em 45 meses foi significativamente maior no grupo sem ICT (65,8 contra 45,5%, p=0,05). Os autores concluíram que o MEL 200 é menos tóxico, reduz a MRT e melhora a SG.¹⁷

Estratégias pós-transplante

O tratamento com TCTH auto aumenta a taxa de resposta e prolonga a SLE e SG em pacientes com MM, mas, infelizmente, a quase totalidade dos pacientes irá recair durante a evolução da doença. No MM, o TCTH auto deve ser considerado apenas uma entre as várias etapas do tratamento e a utilização de estratégias terapêuticas pós-transplante é muito importante para a melhoria dos resultados.

A abordagem clássica, utilizada em regime de QT, é a manutenção com IFN- α . Em um estudo, 85 pacientes foram randomizados para receber IFN- α (3 x 10⁶ UI três vezes por semana) até a recidiva ou progressão, contra nenhum tratamento adicional. Após mediana de 52 meses, a sobrevida livre de progressão (SLP) no grupo tratado com IFN- α era de 46 meses, contra 27 meses no grupo-controle (p = 0,0025). No entanto, a vantagem de sobrevida desapareceu em uma análise posterior, com seguimento mais longo.¹⁸

A talidomida, isoladamente ou em combinação com a dexametasona, tem sido utilizada em diversos centros para o tratamento da recaída pós-TCTH auto. Seu papel como tratamento de manutenção e como terapia de primeira linha também é alvo de grande interesse. O Grupo Francês publicou um estudo randomizado (IFM 99-02), que comparou, em um subgrupo de pacientes de baixo risco (ausência de deleção do cromossoma 13 e/ou β_2 -microglobulina <3 mg/dl), três estratégias diferentes de manutenção: ausência de manutenção, uso do pamidronato ou uso do pamidronato associado a talidomida. O tratamento de indução proposto foi com três ciclos de VAD e, na sequência, duplo TCTH auto com MEL 140 + MEL 200. O grupo de pacientes que utilizou a talidomida obteve vantagem em termos de SLE e de SG, quando comparado aos outros dois grupos, sendo a conclusão final do estudo que a adição da talidomida após o transplante aumenta a duração da resposta dos pacientes com MM. No entanto, em uma subanálise, ficou demonstrado que o benefício do uso da talidomida estava restrito ao grupo de pacientes que havia obtido uma resposta inferior a VGPR após o TCTH auto, levando os autores a concluir que o uso da talidomida teria um efeito mais de consolidação pós-TCTH auto e poderia ficar restrito a este grupo de pacientes.¹⁹

Transplantes em pacientes idosos

O MM é predominantemente diagnosticado em pacientes com idade avançada (acima de 65 anos), o que, na maioria das vezes, contraindica a realização do transplante. O grupo da Universidade de Arkansas avaliou 159 pacientes com mais de 70 anos. Desses, 94 (59%) foram submetidos à coleta de CTH. Em 70 pacientes foi possível obter uma coleta adequada. Esses pacientes foram, então, submetidos a TCTH auto. Os 25 primeiros, que receberam MEL200, apresentaram alta mortalidade (16%). Os 45 subsequentes receberam MEL140 e a MRT caiu para 2%. Trinta e um pacientes ainda tiveram condições clínicas para receber o segundo transplante. Os autores concluíram ser factível o TCTH auto nesta população, devendo-se, no entanto, utilizar doses menores de quimioterapia (MEL140).²⁰

Palumbo e cols. avaliaram, em uma população maior que 65 anos, a utilização de uma dose intermediária, que constava de dois cursos consecutivos de MEL100 com resgate hematopoético, comparado com o tratamento oral convencional melfalano-prednisona (MP) em um total de seis ciclos. Neste estudo, o esquema de dose intermediária demonstrou maiores taxas de resposta completa (25% contra 8%), de SLE (31% contra 18% p=0.01) e de SG (73% contra 58% p=0.01) em três anos de seguimento. Houve uma maior incidência de mucosite e febre, sendo a maior causa de mortalidade a progressão de doença nos dois primeiros meses do diagnóstico.⁹ Este mesmo autor, conjuntamente com o Grupo Italiano Gimema, publicou um estudo randomizado entre dois esquemas orais: o MP e o MP adicionado da talidomida (MP-TAL). Os resultados apontam para a superioridade do MP-TAL com maiores taxas de resposta (76% contra 47,6%) e SLE em dois anos (54% contra 27% p=0.0006). Houve maior incidência global de eventos adversos grau 3-4 no MP-TAL (48% x 25% p=0.0002), sendo os mais observados neuropatia periférica, infecção e tromboembolismo pulmonar. Os autores sugeriram a introdução de heparina de baixo peso molecular profilática para contornar este último problema relacionado à talidomida.²¹ No entanto, em uma análise subsequente, com um tempo de seguimento mais prolongado, a vantagem em termos de sobrevida global para o MPT desapareceu. A explicação para este fato se deve à constatação de que uma fração significativa de pacientes inicialmente tratados com MP, no momento da progressão da doença, recebeu a talidomida como resgate.²²

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

momento, em pacientes idosos inelegíveis para o transplante, o tratamento de referência a ser oferecido é o MP-TAL.²³

Transplantes em pacientes com insuficiência renal

Insuficiência renal pode ser diagnosticada em cerca de 20% dos pacientes com MM em algum momento da evolução da doença.²⁴ Pelo menos um estudo demonstrou que a farmacocinética do melfalano é comparável entre pacientes com ou sem insuficiência renal.²⁵ O grupo da Universidade de Arkansas avaliou 81 pacientes com MM e insuficiência renal no momento do transplante, dos quais 38 encontravam-se em programa de diálise. A mediana de idade era de 53 anos (29-69 anos). Para a mobilização de CTH, utilizou-se G-CSF isoladamente em 51 pacientes, e quimioterapia mais G-CSF em 27 pacientes. MEL200 foi utilizado como quimioterapia em altas doses em 60 pacientes (27 em diálise). Devido à toxicidade excessiva, os 21 pacientes subsequentes receberam dose reduzida de melfalano (140 mg/m²). Um segundo transplante foi efetuado em 31 pacientes (11 em diálise). A MRT foi de 6% após o primeiro e 13% após o segundo TCTH auto. Os autores concluíram que a insuficiência renal não tem impacto na qualidade da coleta de CTH e não prolonga o tempo de recuperação do enxerto ("pega"). O regime MEL140 tem toxicidade aceitável, com eficácia comparável à do MEL200 e deve ser o regime de escolha neste grupo de pacientes.²⁶

O papel do transplante alogênico

O papel do transplante alogênico no tratamento do MM permanece mal definido. O maior obstáculo é a alta taxa de MRT, de 30% a 50% nos primeiros 100 dias pós-transplante.²⁷ Os pacientes que sobrevivem ao primeiro ano pós-transplante, no entanto, têm boa possibilidade de permanecer sem doença. O efeito enxerto-*versus*-mieloma pode induzir remissões moleculares verdadeiras e prolongar a SLD e a SG.²⁸ Uma das maiores séries já publicadas analisou dados do Registro Europeu de Transplante de Medula Óssea (EBMT). Foram mais de 1.300 pacientes transplantados e o primeiro transplante foi feito em 1983. Em 1996, o EBMT realizou um estudo retrospectivo, que comparou 189 transplantes alogênicos com 189 controles de transplante autólogo pareados caso a caso. A SG mediana foi significativamente melhor nos transplantes autólogos (34 contra 18 meses). No entanto, as recidivas foram menos frequentes nos transplantes alogênicos (50% contra 70%). Já a mortalidade relacionada ao transplante foi muito mais alta nos alogênicos (41%) do que nos autólogos (13%).²⁹

Outra análise do EBMT comparou 225 pacientes que receberam transplantes alogênicos entre 1994 e 1998 com 339 pacientes transplantados entre 1983 e 1993. Houve uma diminuição da mortalidade no grupo que foi transplantado

mais recentemente (20% contra 30%). A sobrevida em quatro anos foi de 50%, comparada a 30% no grupo transplantado entre 1983 e 1993. O melhor controle das complicações relacionadas ao transplante e a melhor seleção dos pacientes contribuíram para esses resultados.³⁰

Em consequência dos resultados desfavoráveis nos diversos estudos clínicos, o transplante alogênico mieloablativo é considerado uma estratégia de altíssimo risco e não deve ser recomendado para o paciente com MM como terapia de primeira linha

Transplantes alogênicos não mieloablativos

Os chamados transplantes não mieloablativos ou de intensidade reduzida (RIC) podem ser uma alternativa atraente para a melhora dos resultados no MM. Inicialmente, o RIC foi utilizado como estratégia de resgate para pacientes com MM recaídos ou refratários a múltiplas linhas de tratamento.

O grupo da Universidade de Arkansas publicou um estudo fase 2 explorando o uso de um regime de RIC baseado no melfalano. Trinta e um pacientes com MM receberam RIC de doadores HLA-idênticos aparentados (n=25) ou não aparentados (n=6), utilizando melfalano 100 mg/m² como condicionamento. A profilaxia da doença do enxerto-contrato-hospedeiro (DECH) foi feita em todos os pacientes com ciclosporina na dose de 3 mg/kg/dia, a partir do dia -1. Receptores de enxerto não aparentado receberam adicionalmente metilprednisolona 1 mg/kg/dia, a partir do dia +5. Na ausência de DECH, a ciclosporina foi reduzida gradualmente em um mês, a partir do dia +60. Para potencializar o efeito enxerto-*versus*-mieloma, infusões de linfócitos do doador (ILD) com doses crescentes de linfócitos CD3+ foram administradas. A alta incidência de DECH levou a modificações no protocolo inicial; a ciclosporina foi mantida até o dia +120 e decisões a respeito das ILD passaram a se basear nos resultados da análise de quimerismo e no *status* da doença. No dia +100, 25 pacientes (89%) haviam alcançado quimerismo total, um apresentava quimerismo misto e dois tinham recuperação autóloga. A DECH aguda ocorreu em 18 pacientes (58%) e dez progrediram para DECH crônica (58%). Após mediana de seis meses de seguimento, 19 pacientes (61%) alcançaram remissões completas ou quase completas. Doze pacientes (39%) morreram (três por doença progressiva, três por mortalidade precoce e seis por mortalidade tardia, associada ao transplante). A SG mediana foi de 15 meses. Os autores concluíram que o RIC resultou em excelente controle da doença, mas a DECH permaneceu como um problema significativo.³¹

Outra estratégia utilizando RIC foi proposta em um estudo multicêntrico fase 2. Cinquenta e quatro pacientes com idade mediana de 52 anos (29-71) foram incluídos. Os pacientes receberam um TCTH auto após condicionamento com MEL200. Na sequência, entre 40 a 120 dias mais tarde, os

pacientes receberam um RIC de doador HLA-idêntico aparentado. O condicionamento foi feito com ICT 200 cGy. A imunossupressão foi feita com micofenolato mofetil por 28 dias e ciclosporina por um mínimo de 56 dias. Um paciente morreu de pneumonia por citomegalovírus após o TCTH auto. Não ocorreram mortes por toxicidade após o RIC. Todos os pacientes apresentaram "pega" do enxerto, com 90% de quimerismo das células T no dia +28, e 99% no dia +84. DECH aguda grau II a IV foi observada em 38% e DECH crônica com necessidade de tratamento em 46% dos pacientes. A taxa de resposta global foi de 83%, com 57% de resposta completa. A sobrevida global foi de 78% após o RIC para uma mediana de seguimento de 552 dias. Os autores concluíram que, mesmo em pacientes mais idosos e com doença avançada, o novo regime reduziu acentuadamente a toxicidade, mantendo atividade antitumoral potente.³²

O Grupo Francês explorou esta estratégia no estudo IFM 99-03 desenhado para pacientes de alto risco que apresentavam, no diagnóstico, a deleção do cromossoma 13 e uma β_2 -microglobulina > 3,0 mg/dl. Estes pacientes foram tratados com VAD, seguido de TCTH auto com Mel 200. Para os pacientes abaixo de 60 anos com doadores irmão HLA idêntico foi oferecido um RIC, utilizando-se como condicionamento bussulfano + fludarabina + ATG. Ciclosporina e MTX foram usados como profilaxia da DECH. Os pacientes sem doador e não elegíveis para RIC entraram no estudo IFM 99-04, que previa um segundo TCTH auto utilizando melfalano 220 mg/m². O IFM publicou, em 2006, uma comparação entre as duas estratégias com resultados comparáveis em termos de sobrevida livre de eventos e uma tendência a vantagem em termos de sobrevida global para o grupo do duplo TCTH auto quando comparado ao grupo RIC. A conclusão dos autores é que a utilização de ATG no grupo RIC diminuiu a incidência de DECH crônica e de MRT, mas provavelmente reduziu o efeito enxerto *versus* mieloma, comprometendo a eficácia desta estratégia.³³

O Grupo Italiano também publicou um estudo randomizado em pacientes com MM recém-diagnosticados. Cento e sessenta e dois pacientes com idade inferior a 65 anos e tinham pelo menos um irmão entraram no estudo. Todos foram tratados com VAD seguido de TCTH auto com doses variáveis de melfalano (100 a 200 mg/m²). Para os pacientes que tinham irmão HLA idêntico foi oferecido um RIC utilizando ICT 200 cGy e profilaxia da DECH com micofenolato mofetil e ciclosporina. Oitenta pacientes tinham doadores e foram alocados no braço RIC enquanto 82 não tinham doadores e foram alocados no braço de duplo TCTH auto. Após uma mediana de seguimento de 45 meses, a sobrevida global e a sobrevida livre de eventos foram superiores para o grupo RIC (80 meses X 54 meses, p=0,01 e 35 meses X 29 meses, p=0,02 respectivamente). As estratégias do Grupo Francês e Italiano mostraram resultados opostos, mas definitivamente elas não podem ser comparadas entre si. O primeiro grupo utilizou um duplo TCTH auto com doses acumulativas

de 420 mg/m² de melfalano enquanto as doses acumulativas do grupo italiano variaram entre 200 a 340 mg/m². Já os pacientes, no estudo francês, que receberam RIC, utilizaram ATG, enquanto no estudo italiano a estratégia foi de condicionamento totalmente não mieloablativo e profilaxia da DECH por curto período de tempo favorecendo um maior efeito enxerto versus mieloma.³⁴

O Grupo Espanhol (Pethema) publicou um estudo prospectivo, multicêntrico e randomizado comparando a utilização de duplo transplante autólogo *versus* um transplante autólogo seguido de RIC em pacientes que não obtiveram RC ou remissão quase completa (VGPR) após o primeiro transplante autólogo. Um fator que comprometeu a análise dos resultados foi a elevada taxa de violação da randomização, muitas vezes por opção do médico assistente. Dos 752 pacientes incluídos no estudo, 280 obtiveram RP, 45 doença estável e 25 doença progressiva. Apenas 110 receberam um segundo TCTH (85 autólogos e 25 alogênicos). O seguimento foi de 5,2 anos e a mediana de SG foi de 58 meses no braço de duplo TCTH auto e não atingida (p: 0,9) no braço RIC. Já a SLE foi de 19,6 e 26 meses respectivamente. Apesar de ter havido uma menor taxa de recidiva após RIC do que no duplo TCTH auto, as diferenças de SG e a SLE não foram estatisticamente significativas.³⁵

Em conclusão, a indicação de RIC precedido de um transplante autólogo em MM só deve ser oferecida ao paciente de alto risco no contexto de um estudo clínico.

Conclusão

O TACTH se consolidou nos últimos anos como uma importante estratégia terapêutica no MM. Para a maioria dos pacientes com idade inferior a 65 anos, o TCTH auto deve ser oferecido. No que concerne ao TCTH alogênico convencional ou RIC, apesar dos progressos recentes, deve ser considerado uma estratégia para pacientes mais jovens, com MM agressivo, devendo ser realizado apenas em centros com grande experiência no procedimento, preferencialmente restrito a estudos clínicos. A introdução das novas drogas, particularmente do bortezomibe e da lenalidomida, poderá otimizar os resultados obtidos com o transplante não apenas com a sua utilização como terapia de resgate, mas também como parte integrante do esquema de indução.

Eventualmente, a combinação destas novas drogas poderá, em pacientes que obtiverem uma resposta completa inicialmente, substituir o TCTH auto, que poderá ficar reservado para o tratamento de uma eventual progressão de doença.

Recomendações

Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas Autólogo

- Tratamento de primeira linha para pacientes com idade inferior a 65 anos com bom PS e funções orgânicas preservadas. (Grau A de recomendação; nível Ib de evidência)
- Regime de condicionamento recomendado: melfalano 200 mg/m² (Grau A de recomendação; nível Ib de evidência)
- Melhor momento do TCTH auto: inicial após indução (Grau C de recomendação; nível IV de evidência)
- Duplo transplante: Não recomendado (Grau A de recomendação; nível Ia de evidência)
- Mobilização: pacientes com resposta ao tratamento de indução devem ser mobilizados inicialmente com GCSF isoladamente. Coletar dose celular mínima de 4x10⁶ CD34/kg. (Grau C de recomendação; nível IV de evidência)
- Pacientes com insuficiência renal: TCTH auto pode ser recomendado, reduzindo a dose do condicionamento. Utilizar melfalano 140 mg/m² (Grau C de recomendação; nível IV de evidência).

Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas Alogênico

- Pacientes até 40 anos de idade, bom PS e função orgânica adequada podem ser considerados para transplante alogênico mieloablativo utilizando um doador irmão HLA - idêntico, desde que o procedimento seja efetuado exclusivamente em um contexto de ensaio clínico. (Grau B de recomendação; nível IIb de evidência).
- RIC pode ser considerado em pacientes com até 70 anos de idade, bom PS e função orgânica adequada utilizando um doador irmão HLA - idêntico, desde que o procedimento seja efetuado exclusivamente em um contexto de ensaio clínico. (Grau B de recomendação; nível IIb de evidência).
- RIC na sequência de um TCTH auto inicial pode ser considerado em pacientes com até 70 anos de idade, bom PS e função orgânica adequada utilizando um doador irmão HLA - idêntico, desde que o procedimento seja efetuado exclusivamente em um contexto de ensaio clínico. (Grau A de recomendação; nível Ib de evidência).

Transplante de células-tronco hematopoéticas autólogo em amiloidose (AL)

Na amiloidose primária, a proteína amiloide origina-se de um clone de células plasmáticas na medula óssea, que sintetiza imunoglobulinas de cadeia leve. Nos tecidos estas cadeias leves se agregam e formam as fibrilas de amiloide. O depósito do amiloide em órgãos vitais como fígado, coração, rins, etc, leva a uma incapacidade progressiva e a óbito. A expectativa de vida depende do grau de acometimento destes órgãos e varia de alguns anos até menos de seis meses em pacientes com comprometimento cardíaco grave.³⁶⁻⁴¹

Na década de 90, estudos randomizados mostraram que quimioterapia com melfalano e corticoides poderia prolongar a sobrevida em pacientes com amiloidose primária, mas as respostas clínicas eram raras e a sobrevida global estendia-se somente por poucos meses.³⁶⁻³⁷

O uso de altas doses de melfalano seguido de resgate com células-tronco hematopoéticas foi introduzido como uma boa opção de tratamento para estes pacientes com taxas de resposta clínica e de sobrevida maiores, mas com uma elevada taxa de mortalidade. A estratificação por risco (de acordo com o grau de comprometimento dos órgãos vitais como coração, rins, fígado) para indicação do transplante de células-tronco hematopoéticas nestes pacientes reduziu em muito a mortalidade relacionada ao transplante.

Atualmente, o transplante é o tratamento que oferece as melhores chances de remissão hematológica e aumento de sobrevida global nos pacientes com amiloidose primária de riscos baixo e intermediário.^{38,39,40} Os pacientes de alto risco ainda devem ser incluídos em ensaios clínicos. O papel do duplo transplante ainda não está estabelecido na amiloidose, principalmente devido ao número reduzido de estudos randomizados.⁴¹

Recomendações

- Tratamento de primeira linha para pacientes com amiloidose AL de risco baixo ou intermediário. (Grau B de recomendação; nível IIa de evidência)

Transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas em POEMS

A síndrome de POEMS é uma patologia rara que compromete vários órgãos e sistemas. É caracterizada pela presença de polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, gamopatia monoclonal e lesões cutâneas.

Esta síndrome é associada a uma discrasia de células plasmáticas com características próprias como lesões ósseas osteoescleróticas e a presença de uma imunoglobulina monoclonal. A patogênese ainda é desconhecida, mas todos os sintomas são secundários a proliferação de células

plasmáticas clonais. Em pacientes com infiltração difusa da medula óssea ou lesões multifocais, a quimioterapia convencional com melfalano e corticoide é a proposta inicial. Devido às ótimas respostas de pacientes com mieloma múltiplo tratados com altas doses de melfalano, esta quimioterapia em altas doses seguida de resgate com CTH também foi proposta para um número limitado de pacientes, até o momento, com bons resultados. Não há estudos multicêntricos publicados com pacientes com POEMS, provavelmente devido à raridade desta doença.^{42,43}

Estudos multicêntricos randomizados com um número maior de pacientes são necessários para confirmação dos bons resultados dos relatos de casos publicados.

Recomendações

- Tratamento de primeira linha para pacientes com idade inferior a 65 anos com bom PS (Grau C de recomendação; nível IV de evidência)

Abstract

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is an important strategy in the treatment of monoclonal gammopathies. For multiple myeloma, in particular, autologous HSCT is indicated as first line therapy for under 70-year-old patients. In this chapter we will discuss indications, strategies and recommendations involving HSCT for monoclonal gammopathies from the Consensus Meeting of the Brazilian Society of Bone Marrow Transplantation. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010;32(Supl. 1):115-124.

Key words: Stem cell transplant; multiple myeloma; monoclonal gammopathies.

Referências Bibliográficas

1. 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(5): 749-57.
2. Selby PJ, McElwain TJ, Nandi AC, Perren TJ, Powles RL, Tillyer CR, et al. Multiple myeloma treated with high dose intravenous melphalan. Br J Haematol. 1987;66(1):55-62.
3. Barlogie B, Jagannath S, Vesole DH, Naucke S, Cheson B, Mattox S, et al. Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. Blood. 1997;89(3):789-93.
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. Intergroupe Francais du Myelome. N Engl J Med 1996;335(2):91-7.
5. Fermand JP, Katsahian S, Divine M, Leblond V, Dreyfus F, Macro M, et al. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. J Clin Oncol 2005;23(36):9227-33.

6. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, Greipp PR, Lazarus HM, Hurd DD, *et al*. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol* 2006; 24(6):929-36.
7. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, *et al*. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;348 (19):1875-83.
8. Blade J, Rosinol L, Sureda A, Ribera JM, az-Mediavilla J, Garcia-Larana J, *et al*. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. *Blood*. 2005;106(12):3755-9.
9. Palumbo A, Bringhen S, Petrucci MT, Musto P, Rossini F, Nunzi M, *et al*. Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial. *Blood*. 2004;104(10):3052-7.
10. Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG, *et al*. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003;349(26):2495-502.
11. Kumar A, Kharfan-Dabaja MA, Glasmacher A, Djulbegovic B. Tandem versus single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(2):100-6.
12. Fermand JP, Marallian J, Albert C. Single versus tandem high dose therapy (HDT) supported with autologous blood stem cell transplantation using unselected or CD34 enriched ABSC: preliminary results of a two by two design randomized trial in a 230 young patients with multiple myeloma. *Blood (ASH Meeting Abstracts)* 98, 815a. 2001.
13. Cavo M, Tosi P, Zagamagni E. The Bologna 96 clinical trial of single versus double PBSC transplantation for previously untreated MM: results of an interim analysis. *Blood. (ASH Meeting Abstracts)* 100, 17a. 2002.
14. Segeren CM, Sonneveld P, van der HB, Vellenga E, Croockewit AJ, Verhoef GE, *et al*. Overall and event-free survival are not improved by the use of myeloablative therapy following intensified chemotherapy in previously untreated patients with multiple myeloma: a prospective randomized phase 3 study. *Blood*. 2003; 101(6):2144-51.
15. Fermand JP, Ravaud P, Chevret S, Divine M, Leblond V, Belanger C, *et al*. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood*. 1998;92(9):3131-6.
16. Dimopoulos MA, Alexanian R, Przepiorka D, Hester J, Andersson B, Giralt S, *et al*. Thiotepa, busulfan, and cyclophosphamide: a new preparative regimen for autologous marrow or blood stem cell transplantation in high-risk multiple myeloma. *Blood*. 1993; 82(8):2324-8.
17. 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(3):731-5.
18. Cunningham D, Powles R, Malpas J, Rajje N, Milan S, Viner C, *et al*. A randomized trial of maintenance interferon following high-dose chemotherapy in multiple myeloma: long-term follow-up results. *Br J Haematol*. 1998;102(2):495-502.
19. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, Doyen C, Hulin C, Benboubker L, *et al*. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006;108(10):3289-94.
20. Badros A, Barlogie B, Siegel E, Morris C, Desikan R, Zangari M, *et al*. Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years. *Br J Haematol*. 2001; 114(3):600-7.
21. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, Merla E, Capparella V, Callea V, *et al*. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9513):825-31.
22. Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, Caravita T, Falcone A, Callea V, *et al*. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood*. 2008;112(8):3107-14.
23. Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, *et al*. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet*. 2003;370(9594):1209-18.
24. Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications. *Arch Intern Med*. 1990;150(8):1693-5.
25. Tricot G, Alberts DS, Johnson C, Roe DJ, Dorr RT, Bracy D, *et al*. Safety of autotransplants with high-dose melphalan in renal failure: a pharmacokinetic and toxicity study. *Clin Cancer Res*. 1996; 2(6):947-52.
26. Badros A, Barlogie B, Siegel E, Roberts J, Langmaid C, Zangari M, *et al*. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol*. 2001; 114(4):822-9.
27. Bensinger WI, Buckner CD, Anasetti C, Clift R, Storb R, Barnett T, *et al*. Allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma: an analysis of risk factors on outcome. *Blood*. 1996; 88(7):2787-93.
28. Corradini P, Voena C, Tarella C, Astolfi M, Ladetto M, Palumbo A, *et al*. Molecular and clinical remissions in multiple myeloma: role of autologous and allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *J Clin Oncol*. 1999;17(1):208-15.
29. Bjorkstrand BB, Ljungman P, Svensson H, Hermans J, Alegre A, Apperley J, *et al*. Allogeneic bone marrow transplantation versus autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a retrospective case-matched study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 1996;88 (12): 4711-8.
30. Gahrton G, Svensson H, Cavo M, Apperley J, Bacigalupo A, Bjorkstrand B, *et al*. Progress in allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparison between transplants performed 1983--93 and 1994--8 at European Group for Blood and Marrow Transplantation centres. *Br J Haematol*. 2001;113(1):209-16.
31. Badros A, Barlogie B, Morris C, Desikan R, Martin SR, Munshi N, *et al*. High response rate in refractory and poor-risk multiple myeloma after allotransplantation using a nonmyeloablative conditioning regimen and donor lymphocyte infusions. *Blood*. 2001;97(9):2574-9.
32. Maloney DG, Molina AJ, Sahebi F, Stockerl-Goldstein KE, Sandmaier BM, Bensinger W, *et al*. Allografting with nonmyeloablative conditioning following cytoreductive autografts for the treatment of patients with multiple myeloma. *Blood*. 2003; 102(9):3447-54.
33. Garban F, Attal M, Michallet M, Hulin C, Bourhis JH, Yakoub-Agha I, *et al*. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation

- followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood*. 2006; 107(9):3474-80.
34. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, Mordini N, Allione B, Carnevale-Schianca F, *et al*. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med*. 2007;356(11): 1110-20.
 35. Rosinol L, Perez-Simon JA, Sureda A, de la RJ, de AF, Lahuerta JJ, *et al*. A prospective PETHEMA study of tandem autologous transplantation versus autograft followed by reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2008;112(9):3591-3.
 36. Gertz MA, Lacy MQ, Gastineau DA, Inwards DJ, Chen MG, Tefery A, *et al*. Blood stem cell transplantation as therapy for primary systemic amyloidosis (AL). *Bone Marrow Transplant* 2000; 26(9):963-9.
 37. Santhorawala V, Wright DG, Seldin DC, Dember LM, Finn K, Falk RH, *et al*. An overview of the use of high-dose melphalan with autologous stem cell transplantation for the treatment of AL amyloidosis. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28(7):637-42.
 38. Comenzo RL, Gertz MA. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. *Blood*. 2002;99(12):4276-82.
 39. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Therneau TM, Larson DR, Plevak MF, *et al*. Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: a case control study. *Blood*. 2004;103(10):3960-3.
 40. Santhorawala V, Wright DG, Seldin DC, Falk RH, Finn KT, Dember LM, *et al*. High-dose intravenous melphalan and autologous stem cell transplantation as initial therapy or following two cycles of oral chemotherapy for the treatment of AL amyloidosis: results of a prospective randomized Trial. *Bone marrow Transplant*. 2004, 33(4):381-8.
 41. Santhorawala V, Wright DG, Quillen K, Finn KT, Dember LM, Berk JL, *et al*. Tandem cycles of high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation increases the response rate in AL amyloidosis. *Bone Marrow Transplant* 2007;40(6):557-62.
 42. Jaccard A, Royer B, Bordessoule D, Brouet JC, Feraud JP. High-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation in POEMS syndrome. *Blood*. 2002;99(8):3057-59.
 43. Hogan WJ, Lacy MQ, Wiseman GA, Fealey RD, Dispenzieri A, Gertz MA. Successful treatment of POEMS syndrome with autologous hematopoietic progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;28(3):305-9.

Este artigo foi avaliado pelos coordenadores das Diretrizes do Transplante de Medula Óssea da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea, Luis Fernando Bouzas, Prof. Julio Cesar Voltarelli e Nelson Hamerschlag, e publicado após avaliação e revisão do editor, Milton Artur Ruiz.

Conflito de interesse: sem conflito de interesse

Recebido: 22/09/2009

Aceito: 23/11/2009