

Transplante medular no mieloma múltiplo

Teresa Macedo*

Resumo

O mieloma múltiplo é uma doença de causa desconhecida que atinge preferencialmente os idosos e representa cerca de 10% das neoplasias hematológicas. A sua extensão, evolução, complicações e sensibilidade aos fármacos variam enormemente de doente para doente. A quimioterapia convencional é essencialmente paliativa: menos de 5% dos doentes estão vivos aos 10 anos e, destes, a maioria já sofreu várias recidivas. Pretende-se com esta revisão focar os resultados obtidos com a quimioterapia intensiva no mieloma múltiplo, recorrendo ao transplante de medula óssea ou de células progenitoras circulantes como terapêutica de suporte.

Palavras chave: mieloma múltiplo, transplante de medula óssea, quimioterapia intensiva, transplante medular alogénico, transplante medular autólogo, células progenitoras circulantes

Abstract

Multiple myeloma is a common disease in older persons, accounting for 10% of haematologic cancers. Its causes are unknown and its extent, clinical course, complications and sensitivity to drugs have a wide range of variation. Conventional chemotherapy is palliative: less than 5% live 10 years and, among these, almost all have suffered multiple relapses. This review will focus the results of high dose chemotherapy on the treatment of multiple myeloma, with bone marrow transplantation or peripheral blood stem cells support.

Key words: multiple myeloma, bone marrow transplantation, intensive chemotherapy, allogenic bone marrow transplantation, autologous bone marrow transplantation, peripheral blood stem cells

Introdução

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma doença maligna de células B que atinge sobretudo a população idosa, com

idade média variando entre os 60 e os 65 anos. Esta doença abrange um largo espectro de entidades clínicas, localizadas ou disseminadas, indolentes ou agressivas. A terapêutica convencional é essencialmente paliativa e não curativa. A remissão completa a partir de programas standard incluindo agentes alquilantes e glucocorticóides, é atingida em 10-15% dos doentes com baixa massa tumoral. A sobrevida média é de 3 anos, embora 5-10% dos doentes possam sobreviver 10 anos^{1,4,6}. Após os resultados obtidos com intensificação de poliquimioterapia, recorrendo ao transplante medular como terapêutica de suporte nos doentes com outras neoplasias hematológicas habitualmente consideradas incuráveis (ex.: algumas leucemias e linfomas), iniciaram-se estudos controlados que pretendiam avaliar os resultados daquele tipo de abordagem nos doentes com MM. Pretende-se com este trabalho apresentar e, nalguns casos, comparar os resultados divulgados até à data. Far-se-á inicialmente um resumo da abordagem terapêutica "convencional" preconizada nestes doentes.

Os ciclos intermitentes de melfalan-prednisolona (MP) foram a terapêutica de primeira escolha desde a década de 60, tendo-se verificado remissão (definida como redução de pelo menos 75% da produção de paraproteína sérica, redução da proteinúria de Bence-Jones de pelo menos 95% e menos de 5% de plasmócitos na medula óssea) em aproximadamente 40% dos doentes. A duração média foi de 2 anos e a sobrevida média de aproximadamente 3 anos. No entanto, menos de 10% dos doentes sobreviveram por mais de 10 anos, e não houve evidência de curas. Outros tratamentos foram então tentados, sendo os regimes de poliquimioterapia mais estudados os que incluíam vincristina-BCNU-melfalan-ciclofosfamida-prednisolona (VBMCP) e os ciclos alternantes de vincristina-melfalan-ciclofosfamida-prednisolona e vincristina-BCNU-adriamicina-prednisolona (VMCP/VBAP). Um estudo randomizado comparando o VBMCP e o MP mostrou que o primeiro era superior na produção de respostas objectivas – 72% contra 51%. Embora a sobrevida tenha sido praticamente sobreponível – 30 contra 28 meses – porque os doentes mais idosos e com mau estado geral toleravam mal o VBMCP, a capacidade para manter e produzir melhores respostas nos restantes doentes foi incontestável com o VBMCP: 26% contra 19% de sobrevida aos 5 anos. O VMCP/VBAP provou ser similar ao VBMCP na produção de respostas objectivas, mas a sobrevida foi maior^{2,6}. O regime que incluía vincristina-adriamicina-dexametasona (VAD) foi também administrado como tratamento de indução, tendo-se verificado uma resposta 15% superior relativamente aos esquemas até aí utilizados, mas nem o tempo de remissão nem a sobrevida foram prolongados. Em geral, dois ciclos de qualquer destes regimes (VBMCP, VMCP-VBAP ou VAD) foram suficientes para definir se o MM estava ou não a responder favoravelmente, sendo a

* Interna do Internato Complementar de Medicina Interna Serviço de Medicina do Hospital de S. Marcos, Braga

indução de resposta habitualmente rápida ^{2,4}. Os regimes de monoterapia com dexametasona foram também eficazes, mas o VAD induziu remissões completas com maior frequência. O interferão α foi também utilizado em regime de monoterapia, tendo-se revelado um importante citorreductor nos doentes sem terapêutica prévia e com baixa massa tumoral. A sua associação a regimes convencionais – agente(s) alquilante(s) e glucocorticoide – pareceu aumentar a taxa de remissões obtida, quando se compararam os resultados obtidos com o regime MP. A sobrevida foi similar nos dois casos. O interferão α raramente beneficiou os casos em que a doença se mantinha refractária ou resistente vários anos após o diagnóstico. A única vantagem da sua utilização foi a recuperação da produção de imunoglobulinas biologicamente activas nalguns doentes, com a consequente recuperação da imunidade humoral ^{2,4,6}.

Ficou por provar se o tratamento de manutenção com interferão α (3-5x10⁶U subcutâneo, três vezes por semana) nos doentes que responderam à terapêutica convencional aumentava ou não a sobrevida quando comparado com aqueles que não receberam qualquer tratamento complementar. Comparado com o regime MP como tratamento de manutenção, o interferão α mostrou ser uma alternativa válida, uma vez que aquele regime causava mielodisplasia secundária e leucemia aguda em 2% dos doentes ^{2,6}.

Nos doentes com MM refractário ou recidivante antes de um ano, foi possível obter citorreduções tumorais aceitáveis a partir da introdução do regime VAD. A dexametasona em doses altas foi também eficaz, mas o VAD permitia remissões mais frequentes (aproximadamente em 40% casos). Nos doentes com resistência ao tratamento primário, tanto o VAD como a dexametasona induziram remissões em 25% dos casos ^{2,4}. Nos casos em que havia resistência ao VAD, as opções tornavam-se muito limitadas. Sabia-se que algumas linhas celulares resistentes à adriamicina dispunham de um fenótipo MDR (Multi-Drug Resistance), resultante da deleção do braço longo do cromossoma 7; o resultado era o efluxo de vincristina e/ou

doxorrubicina para fora das células neoplásicas. Na tentativa de reverter este efeito, recorreu-se ao uso de fármacos bloqueadores dos canais de cálcio (nomeadamente o verapamil) que anulavam este efeito *in vitro*. Num pequeno estudo que incluiu 22 doentes resistentes ao VAD, associou-se a este o verapamil, tendo-se obtido cinco remissões. Outra alternativa foi o uso de melfalan endovenoso em doses cinco vezes superior à convencional: num terço dos doentes, houve resposta com duração média de 4 meses ^{2,4}. Alexanian & Dimopoulos usaram altas doses de ciclofosfamida (3g/m²) com etoposido (900mg/m²) e GM-CSF (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) em 65 doentes com MM resistente ao VAD; obtiveram uma taxa de resposta de 35%, com mortalidade precoce de 6% e duração média de remissão igual a 8 meses ².

Até muito recentemente, os doentes com MM não eram submetidos a intensificação de dose de quimioterapia, uma vez que a maioria tinha idade avançada e condições clínicas frequentemente degradadas. O alotransplante de medula óssea (aloTMO) parecia ser uma abordagem promissora apenas nos mais jovens. As limitações, no entanto, eram de vária ordem: a já referida idade avançada da maioria dos doentes, a falta de dadores compatíveis e a grande mortalidade associada à reacção enxerto contra hospedeiro. Tais premissas levavam a que, tendo em conta a idade, apenas 20-25% dos doentes com MM fossem potenciais candidatos e, destes, apenas 30-40% tinham dador compatível. Para a maioria dos doentes com MM, a intensificação de dose com suporte autotransplante medular (autoTMO) parecia ser a única terapêutica exequível para alcançar uma maior sobrevida. A taxa de remissão completa foi inferior, mas o intervalo livre de doença ao ano chegou aos 85%. Para além disso, a mortalidade associada foi muito inferior (menos de 10%). A explicação racional para este tipo de terapêutica numa doença maligna de células oriundas da medula óssea baseou-se no facto de que apenas uma pequena proporção destas células eram capazes de auto-renovação ^{1,2,3,4,5,6,8}.

Quadro 1						
Características dos doentes submetidos a aloTMO						
Grupo	N.º doentes	Idade média	Est. III	D. Refract.	C/TBI	S/TBI
Italiano ⁽⁶⁾ - 1991 -	27	41	75%	48%	70%	30%
EBMTG ^(7,8) - 1991 -	90	42	67%	54%	90%	10%
SEATTLE ⁽⁶⁾ - 1992 -	20	39	75%	50%	0%	100%

Quadro 2					
Resultados dos doentes submetidos a aloTMO					
Grupo	N.º doentes avaliados	TX RC	Tempo RC (meses)	Sobrevida (meses)	S. Projec. => RC (meses)
Italiano - 1991 -	19 (70%)	58%	60	43% (24m)	63% (84m)
EBMTG ⁽⁷⁾ - 1991 -	67 (74%)	58%	48	50% (26m)	75% (72m)
SEATTLE - 1992 -	15 (75%)	80%	?	36% (16m)	?

TBI - total body irradiation (irradiação corporal total); RC - remissão completa; D. Refract - doença refractária; TX - taxa; S. Projec. - sobrevida projectada; EBMTG - European Group for Bone Marrow Transplantation

Alotransplante

O aloTMO utilizando doadores HLA compatíveis parecia ser um método promissor no tratamento de alguns doentes com MM. Na maior série de doentes relatada, a taxa de remissão completa rondou os 43%. Destes, 50% estavam vivos e livres de doença aos 48 meses. Em relação ao autoTMO, o aloTMO tinha também a vantagem da ausência de células tumorais no enxerto que pudessem ser responsáveis por uma recidiva. Por outro lado, uma das grandes desvantagens daquele tipo de abordagem era a mortalidade peritransplante e a possibilidade de reacção enxerto contra hospedeiro ^{3,5,6,7,8}.

Oscar F. Ballester, em Outubro de 1993 publicou um artigo de revisão sumarizando os resultados obtidos em 137 doentes ⁸. As características clínicas, regimes de condicionamento e os resultados obtidos poderão ser observados nos quadros 1 e 2.

Os dados referidos reportaram-se a doentes com factores de mau prognóstico à partida:

- estágio III em 66-75% dos casos
- poli quimioterapia prévia
- 50% dos doentes refractários na altura do transplante medular

Os regimes de condicionamento consistiram em mono ou poli quimioterapia associada a Irradiação Corporal Total (Total Body Irradiation - TBI) em 100 dos 137 doentes. O uso de TBI foi associado a maior frequência de pneumonia intersticial.

Faleceram 16% dos doentes (n=23), devido a complicações relacionadas com a mielossupressão. Apenas 73% (n=101) dos doentes puderam ser avaliados após o transplante medular (Quadro 2).

Verifica-se que 61% do total de doentes avaliados entrou em remissão completa; os doentes com quimio-sensibilidade prévia atingiram-na mais frequentemente. A sobrevida média foi similar no grupo italiano e do EBMTG; quanto ao grupo de Seattle, o tempo de follow-up não era significativo na altura da publicação.

As causas de morte nos doentes avaliados foram essencialmente as resultantes da reacção enxerto contra hospedeiro e pneumonia intersticial. Apenas em 10 doentes (10%) foi devida à progressão da doença ou recidiva.

De uma forma global, os resultados indicaram que a terapêutica com quimioterapia em altas doses associada ao aloTMO podia induzir a remissão completa num número significativo de doentes com MM. Mesmo tendo em conta a mortalidade associada, esta forma de abordagem parecia condicionar maior taxa de resposta, maior sobrevida e maior intervalo livre de doença.

Em relação ao "timing" mais adequado verificou-se, de forma geral, que protelar o aloTMO levava a piores resultados pela prevalência de grande massa tumoral e maior quimio-resistência. Por outro lado, havia maior tolerância, maior controlo tumoral - e menores complicações nos doentes transplantados precocemente ⁵.

Em 1993, J. M. Bird e colaboradores avaliaram, a nível molecular, a possibilidade de existência de doença mínima residual em cinco doentes submetidos a aloTMO, utilizando técnicas de PCR (Polimerase Chain Reaction). Todos os doentes eram PCR positivos antes do aloTMO e durante o 1º ano pós-transplante, sugerindo que a positividade precoce é comum e não tem valor preditivo relativamente à recidiva. Três doentes foram posteriormente avaliados: um dos doentes negativamente um ano pós-transplante, outro ao 2º ano e o 3º doente 4,5 anos depois. A capacidade de demonstração da evolução clonal por esta técnica foi posteriormente verificada num quarto doente, que recidivou. Verificou-se, portanto, a ausência de doença detectável a nível molecular em 3 doentes com remissão completa prolongada ⁹.

Estes dados sugeriram que a cura do MM pode ser um objectivo realista. O aloTMO está disponível para apenas um pequeno grupo de doentes, mas nestes deverá ser considerado como tratamento de primeira escolha ^{6,7,8}.

Quadro 3
AutoTMO no mieloma múltiplo

Grupo	N.º D.	ID. (média)	EST.	Tratam. Indução	Fal.	R.	Sobr. (média)	Sobr. Proj.
Gore et al ⁽¹⁰⁾ -1989.	50 28*	51	IA-5 IB-4 IIIA-33 IIIB-8	VAMP + HDM	14	74% (50% RC)	41m	-
ATTAL et al ⁽¹²⁾ -1992.	35 31*	54	III	VMCP/VAD + HDM/TBI	1*	43% (40% RP)		85% (38m) 81%* (42m)
Harousseau et al ⁽¹³⁾ -1992.	97 35*	51	* RC-12 RP-22 Rfr-1*	HDM/TBI=>17 ou HDM=>18	2*	34%	24/41*	28,5%* (60m)
Jagannath et al ⁽¹¹⁾ -1990.	55*	53	RC-34 Rfr-21	HDM/TBI=>37 ou Tiotp/TBI=>18	18	>75% 100%	40m	80% (60m) não calc.
Dimopoulos et al ⁽⁴⁾ -1993.	40*	49	I II III	TBC	5	53%	-	-
Reece et al ⁽¹⁵⁾ -1993.	14*	49		Busulfan /ciclofosfam. /Melfalan	3	43%	19 m	-

* - Doentes submetidos a alotransplante medular; N.º D - número de doentes; ID - idade (anos); EST. - estado da doença; m - meses; R - resposta; RC - remissão completa; RP - resposta parcial; TBC - Tiotepa/Busulfan/Ciclofosfamida;

* - Este doente entrou em remissão completa após o autotransplante medular.

Autotransplante

A evidência de que o autoTMO poderia condicionar remissões completas nalguns doentes com MM recorrente levou alguns grupos de trabalho a tentarem este tipo de terapêutica ^{2,6}.

Apresentam-se no quadro 3 os trabalhos mais representativos efectuados desde a década de 80.

Os grupos Gore et al ¹⁰ e Attal et al ¹² apresentam doentes que não foram submetidos a tratamento prévio; nos grupos de Harousseau et al ¹³, Jagannath et al ¹¹, e Dimopoulos et al ¹⁴ alguns doentes haviam sido submetidos a múltiplos esquemas de poliquimioterapia. O último grupo de trabalho (Reece et al ¹⁵) apresenta um conjunto de doentes cujo enxerto havia sido submetido a "purging" (purificação da medula óssea com eliminação das células mielomatosas, neste caso com 4-hidroperoxiciclofosfamida).

Outros grupos de trabalho utilizaram células progenitoras circulantes, partindo do pressuposto de que o enxerto destas células é habitualmente mais rápido e a probabilidade de contaminação por células tumorais circulantes bastante menor ^{16,17}.

Tendo sido demonstrado que as células progenitoras circulantes aumentam após um curto período de aplasia terapêutica, os doentes foram submetidos a um regime de quimioterapia (regime de mobilização) que condicionava um curto período de citopenia. Após a recuperação

hematológica (aumento do número de neutrófilos e de plaquetas), era feita a colheita de células mononucleares por aferese de leucócitos, com separação de células progenitoras por aparelhos separadores de células sanguíneas. As células progenitoras eram colhidas diariamente, sendo congeladas e criopreservadas. As amostras eram diariamente analisadas para detecção de progenitores macrófagos e granulocíticos (cfu-gm / Granulocyte-Macrophage colony-forming units). No grupo de doentes de Fermand et al ¹⁶, após o regime de tratamento, eram reinfundidas apenas as células progenitoras circulantes. No grupo de doentes de Jagannath et al ¹⁷, para além das células progenitoras circulantes era também efectuado autoTMO.

As características dos doentes, os tratamentos de mobilização (de células progenitoras circulantes), os regimes pré-transplante e os resultados obtidos poderão ser mais facilmente compreendidos observando o quadro 4.

Torna-se muito difícil comparar os resultados, à partida encorajadores. Verificou-se, por exemplo, que o intervalo livre de doença foi maior nos doentes em que o autoTMO foi efectuado como terapêutica de consolidação, com remissões completas que chegaram aos 50%. No entanto, a terapêutica com altas doses efectuou-se habitualmente em doentes com doença avançada, refractária ou recidivada. Tendo em conta o potencial mielotóxico de tais regimes, torna-se imperiosa a avaliação dos factores de prognóstico para decisão como terapêutica de consolidação *versus* salvação na doença refractária ou resistente.

Comparando com o aloTMO, o autoTMO oferece as seguintes vantagens:

- aplicabilidade em doentes até aos 70 anos
- baixa mortalidade
- menor tempo de hospitalização
- custo mais baixo

Em relação à imunomodulação complementar, alguns estudos pareceram indicar que existe alguma vantagem no uso do interferão α após o transplante medular, uma vez que o número de recidivas era menor. A utilização de outros imunomoduladores tais como a interleukina 2 está em investigação.

Prognóstico

O comportamento deste tipo de neoplasia é bastante mais complexo do que seria de esperar, tendo em conta a relativa uniformidade das células plasmocitoides dominantes, que representam o estágio terminal da normal diferenciação de células B. No entanto, dados fenotípicos, moleculares e genéticos são a favor de que a célula progenitora do mieloma aparece cedo no desenvolvimento hematopoiético, o que explicaria as diferenças de expressão fenotípica do tumor como, por exemplo, a presença ou não do fenotipo MDR (já referido). Alguns estudos de citometria de fluxo efectuados em ácidos

Quadro 4
Utilização de células progenitoras circulantes no mieloma múltiplo

Grupo	N.º	ID. (média)	Reg. Mobil.	Regime Tratam.	Falec. pós-TM	R. A.	Follow up (meses)	Result.
Fernand et al ¹⁶ -1989-	8	41	CHOP (altas doses)	Carmustina (120mg/m ²) Etoposido (250mg/m ²) Melfalan (140mg/m ²) + TBI	1	>90% (Vivos) 2 RC	13 (m)	88% Vivos D. Min. 4 Recid. 2 RC-1
Jagannath et al ¹⁷ -1992-	60	50	HD-CTX + GM-CSF	Melfalan (200mg/m ²) ou Melfalan (140mg/m ²) + TBI	3	>75% (68% casos)	12 (m)	85% Vivos

N.º - número de doentes; ID - idade (anos); Reg. Mobil. - regime de mobilização das células progenitoras circulantes; CHOP (altas doses) - Ciclofosfamida (1500mg/m²) / Adriamicina (90mg/m²) / Vincristina (1,4mg/m²) / Prednisolona; Regime tratam. - regime de tratamento; HD-CTX - altas doses de Ciclofosfamida (6mg/m², em cinco doses); GM-CSF - granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; Falec. pós-TM - mortalidade peritranplante; Resp. Acum. - resposta acumulada no primeiro grupo com diminuição de massa tumoral superior a 90% nos sobreviventes, no segundo grupo superior a 75% em 68% dos doentes; RC - remissão completa; Result. - resultados; D. Min. - doença mínima; Recidiv. - recidivas.

nucleicos forneceram alguns dados prognósticos importantes: nenhum doente cujas células tumorais apresentassem hipodiploidia-DNA respondeu à terapêutica standard MP ou VAD; já os doentes com conteúdo de RNA intracelular alto tinham, em média, melhores taxas de resposta. Tanto o DNA nuclear como o RNA se mantinham estáveis durante o curso da doença, declinando apenas na recidiva^{2,4}. É também do consenso geral que uma grande massa tumoral está associada a menor sobrevida, e que o nível sérico de beta2-microglobulina reflecte tanto a massa tumoral como a função renal. Posteriormente, Barlogie considerou como variáveis importantes no prognóstico do MM as que se registam no quadro 5. Alguns destes dados foram posteriormente correlacionados de forma inequívoca com os achados obtidos em 100 doentes (análise retrospectiva)⁴.

Em resumo, embora não existam estudos randomizados, são factores de prognóstico favoráveis no MM os seguintes^{1,6,8}:

1 – relacionados com o hospedeiro: idade inferior a 50 anos, bom índice de actividade.

2 – relacionados com a doença: aneuploidia DNA; morfologia dos plasmócitos (não blástica); beta2-microglobulina inferior a 2,5mg/L; LDH baixa, cadeia leve K; quimio-sensibilidade, isotipos de IgG.

Conclusão

Há evidência de que o tratamento com altas doses de quimioterapia seguida de transplante medular alogénico poderá curar alguns doentes com MM. Sendo assim, deveria pelo menos ser considerado nos pacientes com idade inferior a 55 anos e com dador compatível. O “timing” mais adequado seria: terapêutica de consolidação nos doentes com maus factores de prognóstico à partida e terapêutica de salvação na altura da primeira recidiva nos

doentes com factores de prognóstico favoráveis. A cura do mieloma múltiplo com o mesmo tipo de tratamento seguido de transplante medular autólogo não teve tão bons resultados. Este tipo de tratamento pode ser efectuado com relativa segurança e boas respostas, tanto na terapêutica de consolidação em doentes com maus factores de prognóstico à partida, como nos casos de doentes com MM recorrente, mas quimio-sensível.

Tanto no alo como no autotransplante de medula óssea, não há evidência consensual acerca dos regimes de indução ou de mobilização das stem-cells ou ainda da necessidade de “purging” da medula. Aguardam-se os próximos estudos.

Uma conclusão parece certa: os transplantes de medula óssea são uma solução transitória, a caminho de novos avanços e progressos em Ciência Médica. Com a antecipação dos progressos relativamente ao conhecimento dos factores de crescimento, os transplantes de medula óssea poderão vir a ser substituídos por factores de crescimento hematopoietico utilizados de forma sequencial, a saber: “stem-cell factor”, interleukina 1, interleukina 3, interleukina 3/GM-CSF e interleukina 6. Alguns destes factores tornam as células mielomatosas “dormentes” em células cineticamente activas e, portanto, mais sensíveis aos agentes citotóxicos. O “stem-cell factor”, a interleukina 1 e o G-CSF podem também exercer efeitos rádio e provavelmente quimioprotectores, permitindo o uso de doses supraletais. Falta ainda definir qual a imunomodulação mais adequada pós-transplante.

Outra possibilidade ainda, será o desenvolvimento de imunoterapia específica dirigida, tendo como alvo o idio-tipo específico do mieloma. Progressos posteriores advirão do melhor conhecimento da natureza das células malignas, e da capacidade de as isolar das células progenitoras hematopoieticas normais^{1,6}.

Quadro 5
Variáveis importantes no prognóstico dos doentes com MM

ÁREA DE ACÇÃO	VARIÁVEL ADVERSA PRÉ-TRATAMENTO
RESPOSTA	Aneuploidia DNA Baixo índice RNA Grande massa tumoral Beta-2 microglobulina elevada Expressão do MDR*
TEMPO DE RECIDIVA	Baixo índice RNA Beta-2 microglobulina elevada Grande massa tumoral LDH elevada
SOBREVIDA	Beta-2 microglobulina elevada Grande massa tumoral LDH elevada Baixo índice RNA* Aneuploidia DNA*

Bibliografia

1. Vesole DH, Jaganath S, Glenn L, Barlogie B. Autotransplantation in Multiple Myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 7(3):613-630.
2. Alexanian R, Dimopoulos M. The treatment of Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 1994; 330(7):484-489.
3. Armitage JO. Bone marrow Transplantation. *N Engl J Med* 1994; 330(12): 827-838.
4. Barlogie B, Epstein J, Selvanayagam P, Alexanian R. Plasma Cell Myeloma - New Biological Insights and Advances in Therapy. *Blood* 1989; 73(4):865-879.
5. Tura S, Cavo M, Jaganath S, Barlogie B. Allogenic Bone marrow transplantation in Multiple Myeloma / Autologous Bone Marrow Transplantation in Multiple Myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992;6(2):425-462.
6. Oken MM, Appelbaum FR. Treatment of Multiple Myeloma. In: Education Program American Society of Hematology eds. *Hematology*. Saint Louis Missouri. 1993; 67-74.
7. Garthon G, Tura S, Ljungman P, Belanger C, Brandt L, Cavo M et al. Allogenic Bone Marrow Transplantation in Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 1991; 325(18):1267-1273.
8. Ballester OF. Allogenic Bone Marrow Transplantation for Multiple Myeloma. *Semin Oncol* 1993; 20(5) Suppl 6:67-71.
9. Bird JM, Russel NH, Samson D. Minimal residual disease after bone marrow transplantation for multiple myeloma: evidence for cure in long-term survivals. *Bone Marrow Transplant* 1993; 12:651-654.
10. Gore ME, Vinder C, Meldrum M, Bell J, Milan S, Zuiable A et al. Intensive Treatment of Multiple Myeloma and criteria for Complete Remission. *Lancet* 1989;2:879-885.
11. Jaganath S, Barlogie B, Dicke K, Alexanian R, Zagars G, Cheson B et al. Autologous Bone Marrow Transplantation in Multiple Myeloma: Identification of Prognostic Factors. *Blood* 1990; 76(9):1860-1866.
12. Attal M, Huguot F, Schlaifer D, Payen C, Laroche M, Fournie B et al. Intensive Combined Therapy for Untreated Aggressive Myeloma. *Blood* 1992; 79(5):1130-1136.
13. Harousseau JL, Milpied N, Laporte JP, Collombat P, Facon T, Tighaut JD et al. Double-Intensive Therapy in High-Risk Multiple Myeloma. *Blood* 1992; 79(11):2827-2833.
14. Dimopoulos MA, Alexanian R, Przepioroka D, Hester J, Andersen B, Giral 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.
15. Reece DE, Barnet MJ, Connors JM, Klingemann HG, O'Reilly SE, Shepherd JD et al. Treatment of Multiple Myeloma with intensive chemotherapy followed by autologous BMT using marrow purged with 4-hydroperoxycyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant* 1993; 11:139-146.
16. Femand JP, Levy Y, Gerota J, Benbunan M, Cosset JM, Castaigne S et al. Treatment of Aggressive Multiple Myeloma by High-Dose Chemotherapy and Total Body Irradiation Followed by Blood Stem Cells Autologous Graft. *Blood* 1989; 73(1):20-23.
17. Jaganath S, Vesole DH, Glenn L, Crowley J, Barlogie B. Low-Risk Intensive Therapy for Multiple Myeloma With Combined Autologous Bone Marrow and Blood Stem Cell Support. *Blood* 1992; 80(7):1666-1672.