

Artigo / Article

O transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas no tratamento do Mieloma Múltiplo

Allogeneic hematopoietic stem cell transplant for Multiple Myeloma

Afonso Celso Vigorito¹

Francisco José P. Aranha¹

Cármino A. Souza²

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica incurável com uma sobrevida mediana de três anos com a utilização de tratamento convencional. O transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (TCTH-alo) pode curar alguns pacientes, mas está associado com uma alta mortalidade relacionada ao transplante (MRT) podendo atingir mais de 40%. As vantagens do TCTH-alo são a capacidade de coletar um enxerto livre de mieloma e o efeito enxerto-versus-mieloma (EVM). Entretanto, apesar destes fatores, a cura é rara. As recidivas ocorrem em uma taxa de 7% ao ano em seguimentos prolongados. A doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD) pode também ser um problema, necessitando de tratamento específico e prejudicando a qualidade de vida. Novas técnicas para melhorar os resultados do TCTH-alo para o MM incluem a consideração do status do paciente, a eficácia e a toxicidade do tratamento de indução, o tipo do enxerto e o regime de condicionamento utilizado. Recentemente foi incluído o transplante autólogo seguido pelo transplante alogênico não mieloablativo e o TCTH-alo com depleção de células T e subsequente infusão de linfócitos do doador. A utilização de novas estratégias terapêuticas direcionadas para a regulação do ciclo celular poderá prolongar a sobrevida dos pacientes e melhorar a qualidade de vida se comparada com os atuais resultados do transplante, que ainda apresentam claros benefícios na sobrevida. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(1):42-47.

Palavras-chave: Mieloma múltiplo; transplante de células-tronco hematopoéticas; transplante alogênico.

Transplante alogênico mieloablativo

O transplante de células-tronco alogênico (TCTH-alo) não tem sido utilizado rotineiramente para o tratamento do mieloma múltiplo (MM), constituindo menos de 3% de todos os transplantes alogênicos realizados na Europa no ano de 2004.¹ Dos pacientes transplantados naquele ano, 97% receberam um transplante autólogo, 2% alogênico aparentado HLA idêntico e 1% não aparentado idêntico.¹ O motivo do baixo número de transplantes alogênicos justifica-se pelo

fato de que durante a década de 80, apesar de alguns pacientes com MM terem sido curados, este procedimento esteve associado a altas taxas de mortalidade.² A mortalidade relacionada ao transplante (MRT) convencional, devido principalmente à doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD) e às complicações infecciosas, varia entre 30% a 50%.³⁻⁵ Um estudo do European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) mostrou uma diminuição da MRT de 46%, naqueles pacientes transplantados no período compreendido entre 1983 a 1993, para 33% no período entre 1994

¹Doutor em Clínica Médica pela Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

²Professor titular da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

Unidade de TMO – HC/Hemocentro – Unicamp.

Correspondência: Afonso Celso Vigorito

Unidade de TMO HC/Hemocentro - Unicamp

Cx Postal: 6198

13083-970 – Campinas-SP – Brasil

Tel:(19)3233-1388; (19)3521-8740; (19) 3734-3072

E-mail: afonso@unicamp.br

a 1998.⁶ Esta diminuição, provavelmente, é o resultado de uma melhor seleção dos pacientes, com a realização do transplante precocemente, a utilização de menos quimioterapia prévia ao transplante, e ao melhor tratamento de suporte, como os fatores de crescimento hematopoéticos, que resultaram em menos mortes devido a infecções bacterianas e fúngicas.⁷

A principal vantagem do transplante alogênico é a ausência de células tumorais no enxerto e a existência do efeito enxerto - *versus* - mieloma (EVM) que, somados, resultam em pacientes com longa sobrevida em remissão molecular.⁸⁻¹⁰ Os dados originados de 25 pacientes que receberam um enxerto singênico demonstraram uma MRT baixa, com alta frequência de remissão completa (RC) e medianas de sobrevida livre de evento (SLE) e global (SG) em torno de seis anos.¹¹ Existe uma tendência de melhores resultados para os pacientes transplantados em estágio mais precoce, com doença quimiossensível e após apenas um tratamento prévio de primeira linha.^{3,4,12-15} Dos 136 pacientes transplantados alogênicos realizados no Fred Hutchinson Cancer Center, entre 1987 e 1999, 48% morreram nos primeiros cem dias, explicando os baixos índices de SG e SLE, em cinco anos, de somente 22% e 14%, respectivamente. Dos 46 pacientes (34%) que conseguiram RC, 48% estavam vivos e 30% permaneciam sem recidiva em cinco anos, sendo que 12 permaneceram sem sinais de atividade de doença por 5 a 13 anos após o transplante.¹⁶ Os dados do EBMT, em 162 pacientes que receberam um transplante alogênico com doadores irmãos HLA idênticos entre 1983 e 1993, mostraram que 44% atingiram RC, com SG em quatro e sete anos de 32% e 28%, respectivamente. Os melhores resultados foram observados em pacientes transplantados após uma primeira linha de tratamento e com doença quimiossensível. A recidiva em cinco anos foi de 45%.³

A eficácia do transplante alogênico *versus* o autólogo foi investigada pelo EBMT em um estudo retrospectivo, tipo caso controle. A SG foi superior para o autotransplante (34 vs. 18 meses; P=0,001). A principal causa da pior sobrevida com o transplante alogênico foi a alta MRT. A recidiva foi similar nos dois grupos, embora um pouco mais tardia nos alogênicos.¹⁷ Uma análise recente realizada por Arora *et al*¹⁸ mostrou uma sobrevida, em quatro anos, de 64% nos pacientes que receberam transplante alogênico ablativo comparada com 50% (P=0,6) nos transplantados autólogos. Um *plateau* foi obtido após o primeiro ano do transplante alogênico com nenhuma morte após este período. Para os pacientes que sobreviveram mais de um ano, a SG foi superior no grupo do transplante alogênico (100%) comparado com o grupo do transplante autólogo (58%), (P=0,02).

As tentativas para reduzir a morbidade e a mortalidade do transplante alogênico no MM incluem a utilização de enxertos depletados em linfócitos T, com a possibilidade de infusão posterior de linfócitos para diminuir a mortalidade inicial relacionada à GVHD e preservar o efeito EVM, a realização do transplante precocemente, a utilização de células-

tronco periféricas (CTP) como enxerto alternativo à medula óssea (MO) e, finalmente, a utilização dos regimes de condicionamento não mieloablativos.⁷

A depleção de linfócitos T resultou em uma redução da GVHD aguda, mas sem aumento da SG. A infusão profilática de linfócitos CD4⁺ do doador, seis meses após o transplante, aumentou a reconstituição de células T do doador e contribuiu para a conversão da hematopoese do doador e melhorou a imunidade antitumor.¹⁹ A infusão de linfócitos também foi efetiva para o tratamento das recidivas após o transplante alogênico, mas a atividade antimieloma nem sempre foi conseguida, além de ter sido de curta duração e associada com a GVHD na maioria dos pacientes.²⁰⁻²²

Dados do EBMT de 2004 mostraram que a origem do aloenxerto para os pacientes com MM foi a MO em 11% e CTP em 88%.¹ Um estudo com trinta pacientes que receberam um transplante alogênico com CTP mostrou uma MRT de 30% e RC de 81%.²³ O EBMT relatou uma MRT de 33%, em um ano, em 224 pacientes que receberam aloenxerto com CTP no período compreendido entre 1994 e 2001. Nenhuma diferença na sobrevida foi observada, quando comparada com os 297 pacientes que receberam MO.²⁴

Transplante alogênico não mieloablativo/ condicionamento de intensidade reduzida

A hematopoese do paciente pode ser restabelecida após condicionamentos não-mieloablativos/condicionamento de intensidade reduzida (ex. TBI 2 Gy + fludarabina, melfalano 140 mg/m² + fludarabina ou melfalano 100 mg/m² com imunossupressão baseada em ciclosporina A).²⁵⁻²⁷ Como este transplante geralmente apresenta uma toxicidade não hematológica leve e uma mielossupressão transitória, ele é mais bem tolerado do que o convencional, o que resultou em uma diminuição da mortalidade em cem dias para 5% a 10%. Entretanto, 25% a 35% dos pacientes ainda morrem no primeiro ano principalmente em consequência da GVHD crônica.²⁸ Infelizmente, o efeito antitumor é visto, tipicamente, somente no contexto da GVHD aguda ou crônica.²⁹ O grupo de Arkansas mostrou o resultado em 16 pacientes considerados de alto risco. A MRT foi zero, nos cem primeiros dias; dez evoluíram com GVHD aguda; sete tiveram GVHD crônica. Com uma mediana de seguimento de um ano, cinco pacientes conseguiram RC sustentada, três, boa remissão parcial e quatro, remissão parcial (RP).²⁶ Em outros estudos com pacientes com doença progressiva ou em recidiva, a SG e a SLE, em 24 meses, foram de 30% e 19% e 25% e 22%, descritas, respectivamente, por Giralt *et al*³⁰ e Einsele *et al*.³¹

Uma análise recente do EBMT, em 229 pacientes de 33 centros da Europa e de Israel, é talvez a maior série descrita de transplantados não mieloablativos/condicionamento de intensidade reduzida realizados no MM.³² Muitos dos pacientes estavam RC ou RP, previamente ao transplante, tinham doadores irmãos idênticos e receberam condicionamento com

fludarabine (96%) com adição de bussulfano ou melfalano. A MRT no dia 100, em um ano e dois anos, foi de 10%, 22% e 26%, respectivamente. Na análise multivariada, uma maior MRT estava associada com doadores do sexo feminino para receptores masculinos e a realização do transplante após o primeiro ano do diagnóstico. A SG, em três anos, foi de 40,6% e a sobrevida livre de progressão (SLP) de 21,3%. A incidência cumulativa de progressão, em três anos, foi de 50%. Na análise multivariada, os fatores associados com uma maior SG foram a realização do transplante em primeira remissão e menos do que dois autotransplantes realizados previamente.

Como o transplante autólogo é usado com maior frequência para o tratamento inicial do MM, o TCTH-alo, não mieloablativo/condicionamento de intensidade reduzida, está sendo utilizado após o autólogo⁷ (transplante seqüencial). O transplante autólogo, inicialmente, tem a função de reduzir ao máximo o tumor e, subsequentemente, as células T do doador são infundidas para tentar erradicar a doença residual através do efeito EVM. Utilizando esta abordagem, o grupo de Seattle mostrou que, em um seguimento de 13 meses, 85% dos pacientes estavam vivos e 80% sem progressão da doença.²⁴ Em um outro estudo com pacientes que receberam um transplante não-mieloablativo, com doadores não aparentados, nove receberam um transplante autólogo seguido pelo não mieloablativo. A MRT em cem dias foi de 11%. A RC aumentou de 18% após o autólogo, e para 73% após o não mieloablativo. Em uma mediana de 13 meses de seguimento, 76% dos pacientes estão vivos e 71% sem progressão da doença. A GVHD crônica ocorreu em 40% dos pacientes.³³

Os dados atuais mostram que os transplantes seqüenciais produzem uma excelente SLE e SG, em períodos curtos (24 meses). A MRT pode variar de 11%, nos transplantes relacionados idênticos, a 26% nos não aparentados.³³⁻³⁶

Os melhores resultados com esta estratégia parecem ser nos pacientes com doença quimiossensível,^{28,34} sem marcadores de mau prognóstico tais como deleção do cromossomo 13 pelo FISH,³⁷ β-2 microglobulina > 3mg/dl³⁸ e a realização de transplante no primeiro ano do diagnóstico.^{28,39} Os resultados dos transplantes seqüenciais realizados em Seattle mostraram que a presença de doença quimiossensível antes do transplante está relacionada com menor MRT (7 versus 27%).³⁴ A presença da GVHD crônica está associada com melhores SG e SLE, entretanto, a GVHD aguda tem um impacto adverso significativo.⁴⁰ A tabela 1 sumariza os dados disponíveis dos transplantes não-mieloablativos/condicionamento de intensidade reduzida utilizados como salvamento ou seqüencialmente após um autólogo.

O Intergroupe Francophone du Myelome (IFM) comparou os resultados do duplo transplante autólogo com os transplantes autólogos seguidos por um alogênico, com condicionamento de intensidade reduzida, nos pacientes com doença de alto risco ao diagnóstico (deleção do cromossomo 13 e β-2 microglobulina > 3 mg/dl). A SLE e a SG não foram diferentes no grupo que recebeu um duplo transplante autólogo (IFM 9904) comparado com o que recebeu um transplante autólogo seguido pelo alogênico (IFM 9903).³⁸ Além do mais, estudos recentes mostraram um risco contínuo de recidiva sem aparecimento de *plateau* nas curvas de recidivas, que determinou uma SLP, em três anos, de 50%-60%.³⁶

Tabela 1. Estudos dos transplantes não mieloablativos/condicionamento de intensidade reduzida no MM³⁶

Autor	N	NA	Situação clínica	Condicionamento	a-GVHD %	c-GVHD %	RC %	MRT %	SG %	SLE %	Estimativa sobrevida
Kroger ³⁵	17	8	seqüencial	Flu180+MEL100+ATG	38	40	73	11	74	56	24 meses
Giralt ³⁰	22	9	salvamento	Flu120+MEL140	46	30	32	40	30	19	24 meses
Maloney ³⁴	54	-	seqüencial	ICT 2 Gy	38	46	57	15	78	55	18 meses
Einsele ³¹	22	15	salvamento	Flu150+Cy40+ICT2 Gy+ATG	5	6	27	23	25	22	24 meses
Kroger ³³	21	21	seqüencial	Flu180+MEL100+ATG	38	37	40	26	74	53	24 meses
Brados e Lee ^{27,28}	45	11	salvamento	MEL100	78	58	64	38	36	13	36 meses
Perez-Simon ⁴⁰	29	0	salvamento	Flu150+MEL140	52	21	28	21	60	33	24 meses
Peggs ⁴¹	19	7	diagnóstico	Flu+MEL+Campath	35	NR	2	NR	80	53	18 meses
Garban ³⁸	65	0	seqüencial	Flu125+Bu4+ATG	33	43	62 2m após	11	med 36m	med 25m	

N = número de pacientes; NA = não aparentado; a-GVHD=GVHD agudo; c-GVHD=GVHD crônico; RC = remissão completa; MRT = mortalidade relacionada ao transplante; SG = sobrevida global; SLE = sobrevida livre de eventos; MEL = melfalano mg/m²; ATG = globulina antitimocítica; Flu = fludarabina mg/m²; Cy = ciclofosfamida mg/kg; Bu = bussulfano mg/kg; ICT = irradiação corporal total; NR = não relatado; med =mediana

Desta maneira, o efeito EVM, sozinho, pode não ser suficiente para manter as respostas após um transplante não-mieloablatoivo/condicionamento de intensidade reduzida. No momento, enquanto os estudos randomizados ainda continuam sendo realizados, o transplante autólogo, seguido por um não-mieloablatoivo/condicionamento de intensidade reduzida, deve ser considerado investigacional.³⁶

Conclusões

A redução da MRT com a utilização dos transplantes não-mieloablatoivos/condicionamento de intensidade reduzida não se traduziu na obtenção de um *plateau* nas curvas de sobrevida.³⁶ O risco de recidiva é mantido, pelo menos nos primeiros três anos, podendo atingir 60%.³⁶

Por outro lado, nos transplantes alogênicos mieloablatoivos convencionais, as curvas de SG e SLP parecem ter um *plateau* ou um intervalo maior de não progressão.^{17,18}

Com estes dados promissores, e os avanços na tipagem do HLA, no tratamento antifúngico e nos cuidados gerais de suporte, os esforços futuros para melhorar os resultados dos transplantes alogênicos devem ser enfocados em propostas para tornar os regimes mieloablatoivos mais seguros.³⁶

Com o uso de novas estratégias terapêuticas direcionadas para a regulação do ciclo celular, a sobrevida dos pacientes poderá ser prolongada e a qualidade de suas vidas melhorada, comparada com os atuais resultados do transplante, que ainda apresentam claros benefícios na sobrevida.⁴²

Seria prematuro, no momento, abandonar os transplantes alogênicos mieloablatoivos antes que se consolidem os dados dos transplantes não-mieloablatoivos/condicionamento de intensidade reduzida.³⁶

A decisão de se realizar um transplante alogênico deve ser feita em conjunto com o paciente. Deverão ser levadas em consideração a estratificação de risco inicial, a resposta ao tratamento de indução, a quimiossensibilidade, a presença ou não de anormalidades citogenéticas, a disponibilidade de um doador irmão idêntico, o *performance status* e a escolha do paciente.³⁶

Um recente guideline do UK Myeloma Forum, Nordic Myeloma Study Group and British Committee for Standards in Haematology fez as seguintes recomendações:⁴³

- Os pacientes com até 50 anos que tenham obtido pelo menos uma remissão parcial após o tratamento inicial poderiam ser considerados para um transplante alogênico com doador irmão idêntico, dentro de um estudo clínico.
- A infusão de linfócitos deve ser considerada para os pacientes com doença persistente ou em progressão, após o transplante.
- Os transplantes não-mieloablatoivos/condicionamento de intensidade reduzida podem ser considerados para os pacientes até a idade de 70 anos com um doador irmão idêntico. Este procedimento deveria ser realizado após um trans-

plante autólogo e precocemente após o diagnóstico, dentro de um estudo clínico.

- Os transplantes não aparentados não-mieloablatoivos/condicionamento de intensidade reduzida podem ser considerados dentro de um contexto de estudo clínico. O transplante ablatoivo não é recomendado.

Recomendações para o TCTH-Alo

- Pacientes com até 50 anos de idade
- Realização precoce após o diagnóstico
- Obtenção de pelo menos remissão parcial após o tratamento inicial (quimiossensível)
- Alto risco ao diagnóstico
- Doador irmão HLA idêntico
- Bom performance status
- A infusão de linfócitos poderá ser considerada para os pacientes com doença persistente ou em progressão após o transplante
- O transplante não mieloablatoivo/condicionamento de intensidade reduzida poderá ser considerado para os pacientes de alto risco que após o transplante autólogo não alcançaram remissão completa

Abstract

Multiple myeloma (MM) is an incurable hematological malignancy with an average survival of 3 years with conventional therapy. Allogeneic hematopoietic cell transplantation (allo - HCT) may cure some patients, but has been associated with a high transplantation-related-mortality (TRM) of over 40%. The potential advantages of allo - HCT are the ability to collect myeloma free stem cells and the graft - versus - myeloma effect. But, despite these factors, long term cure is rare. Relapse continues at a rate of approximately 7% per year with long term follow-up. The graft-versus-host disease (GVHD) can also be a problem, requiring therapy and impairing quality of life. Approaches to improve the outcome of allo - HCT for MM include consideration of patient status, efficacy and toxicity of induction therapy, source of hematopoietic graft, and conditioning regimens. Recent attempts to improve outcome include autologous hematopoietic cell transplantation (AHCT) followed by non - myeloablative allogeneic transplantation, and allo-HCT with T depletion and subsequent donor lymphocyte infusions. With the use of strategies directed at cell signaling, patients' lives can be prolonged, and the quality of their lives can be improved compared with the current approach that transplantation provides, despite its survival benefit. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(1):42-47.

Key words: Multiple myeloma; hematopoietic stem cell transplantation; allogeneic.

Referências Bibliográficas

1. Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K, Urbano-Ispizua A. EBMT activity survey 2004 and changes in disease indication over the past 15 years. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37:1.069-85.
2. Bjorkstrand B. European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry studies in multiple myeloma. *Semin Hematol* 2001;38:219-25.
3. Gahrton G, Tura S, Ljungman P, et al. Prognostic factors in allogeneic bone marrow transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1995;13:1.312-22.
4. Bensinger WI, Buckner CD, Anasetti C, et al. Allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma: an analysis of risk factors on outcome. *Blood* 1996;88:2.787-93.
5. Mehta J, Tricot G, Jagannath S, et al. Salvage autologous or allogeneic transplantation for multiple myeloma refractory to or relapsing after a first-line autograft? *Bone Marrow Transplant* 1998;21:887-92.
6. Gahrton G, Svensson H, Cavo M, 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;113:209-16.
7. Catley L, Anderson K. Strategies to improve the outcome of stem cell transplantation in multiple myeloma. *Hematol J* 2004; 5:9-23.
8. Bird JM, Russell NH, Samson D. Minimal residual disease after bone marrow transplantation for multiple myeloma: evidence for cure in long-term survivors. *Bone Marrow Transplant* 1993;12:651-4.
9. Corradini P, Voena C, Tarella C, et al. Molecular and clinical remissions in multiple myeloma: role of autologous and allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *J Clin Oncol* 1999;17: 208-15.
10. Martinelli G, Terragna C, Zamagni E, et al. Molecular remission after allogeneic or autologous transplantation of hematopoietic stem cells for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2000;18:2.273-81.
11. Gahrton G, Svensson H, Bjorkstrand B, et al. Syngeneic transplantation in multiple myeloma - a case-matched comparison with autologous and allogeneic transplantation. *European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant* 1999;24:741-5.
12. Gahrton G, Tura S, Ljungman P, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. *European Group for Bone Marrow Transplantation. N Engl J Med* 1991;325:1.267-73.
13. Bensinger WI, Buckner CD, Clift RA, et al. Phase I study of busulfan and cyclophosphamide in preparation for allogeneic marrow transplant for patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1992;10:1.492-7.
14. Cavo M, Benni M, Cirio TM, Gozzetti A, Tura S. Allogeneic bone marrow transplantation for the treatment of multiple myeloma. An overview of published reports. *Stem Cells* 1995; 13 Suppl 2:126-31.
15. Bensinger WI, Buckner D, Gahrton G. Allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997;11:147-57.
16. Bensinger WI, Maloney D, Storb R. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. *Semin Hematol* 2001; 38:243-9.
17. Bjorkstrand BB, Ljungman P, Svensson H, 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;88:4.711-8.
18. Arora M, McGlave PB, Burns LJ, et al. Results of autologous and allogeneic hematopoietic cell transplant therapy for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:1.133-40.
19. Bellucci R, Alyea EP, Weller E, et al. Immunologic effects of prophylactic donor lymphocyte infusion after allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2002;99:4.610-7.
20. Lokhorst HM, Schattenberg A, Cornelissen JJ, Thomas LL, Verdonck LF. Donor leukocyte infusions are effective in relapsed multiple myeloma after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1997;90:4.206-11.
21. Alyea E, Weller E, Schlossman R, et al. T-cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation followed by donor lymphocyte infusion in patients with multiple myeloma: induction of graft-versus-myeloma effect. *Blood* 2001;98:934-9.
22. Collins RH, Jr., Shpilberg O, Drobyski WR, et al. Donor leukocyte infusions in 140 patients with relapsed malignancy after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1997;15:433-44.
23. Majolino I, Corradini P, Scime R, et al. High rate of remission and low rate of disease recurrence in patients with multiple myeloma allografted with PBSC from their HLA-identical sibling donors. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:767-73.
24. Blade J, Vesole DH, Gertz M. High-dose therapy in multiple myeloma. *Blood* 2003;102:3.469-70.
25. Giralt S, Thall PF, Khouri I, et al. Melphalan and purine analog-containing preparative regimens: reduced-intensity conditioning for patients with hematologic malignancies undergoing allogeneic progenitor cell transplantation. *Blood* 2001;97:631-7.
26. Badros A, Barlogie B, Morris C, et al. High response rate in refractory and poor-risk multiple myeloma after allo transplantation using a nonmyeloablative conditioning regimen and donor lymphocyte infusions. *Blood* 2001;97:2.574-9.
27. Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al. Improved outcome of allogeneic transplantation in high-risk multiple myeloma patients after nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1.295-303.
28. Lee CK, Badros A, Barlogie B, et al. Prognostic factors in allogeneic transplantation for patients with high-risk multiple myeloma after reduced intensity conditioning. *Exp Hematol* 2003;31:73-80.
29. Barlogie B, Shaughnessy J, Tricot G, et al. Treatment of multiple myeloma. *Blood* 2004;103:20-32.
30. Giralt S, Aleman A, Anagnostopoulos A, et al. Fludarabine/melphalan conditioning for allogeneic transplantation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:367-73.
31. Einsele H, Schafer HJ, Hebart H, et al. Follow-up of patients with progressive multiple myeloma undergoing allografts after reduced-intensity conditioning. *Br J Haematol* 2003;121:411-8.
32. Crawley C, Lalancette M, Szydlo R, et al. Outcomes for reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT. *Blood* 2005;105:4.532-9.
33. Kroger N, Sayer HG, Schwerdtfeger R, et al. Unrelated stem cell transplantation in multiple myeloma after a reduced-intensity conditioning with pretransplantation antithymocyte globulin is highly effective with low transplantation-related mortality. *Blood* 2002;100:3.919-24.
34. Maloney DG, Molina AJ, Sahebi F, et al. Allografting with nonmyeloablative conditioning following cytoreductive autografts for the treatment of patients with multiple myeloma. *Blood* 2003; 102:3447-54.
35. Kroger N, Schwerdtfeger R, Kiehl M, et al. Autologous stem cell transplantation followed by a dose-reduced allograft induces high complete remission rate in multiple myeloma. *Blood* 2002; 100:755-60.

36. Hari P, Pasquini MC, Vesole DH. Cure of multiple myeloma -- more hype, less reality. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:1-18.
37. Kroger N, Schilling G, Einsele H, *et al*. Deletion of chromosome band 13q14 as detected by fluorescence in situ hybridization is a prognostic factor in patients with multiple myeloma who are receiving allogeneic dose-reduced stem cell transplantation. *Blood* 2004;103:4.056-61.
38. Garban F, Attal M, Michallet M, *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;107:3.474-80.
39. Badros A, Barlogie B, Morris C, *et al*. High response rate in refractory and poor-risk multiple myeloma after allo-transplantation using a nonmyeloablative conditioning regimen and donor lymphocyte infusions. *Blood* 2001;97:2.574-9.
40. Perez-Simon JA, Martino R, Alegre A, *et al*. Chronic but not acute graft-versus-host disease improves outcome in multiple myeloma patients after non-myeloablative allogeneic transplantation. *Br J Haematol* 2003;121:104-8.
41. Peggs KS, Thomson K, Hart DP, *et al*. Dose-escalated donor lymphocyte infusions following reduced intensity transplantation: toxicity, chimerism, and disease responses. *Blood* 2004;103:1.548-56.
42. Vesole DH. Transplantation for multiple myeloma: who, when, how often? Patient selection and goals. *Blood* 2003;102:3.471-2.
43. Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol* 2006;132:410-51.

O tema apresentado e o convite ao(s) autor(es) consta da pauta elaborada pelo co-editor.

Avaliação: Co-editor e um revisor externo.
Publicado após revisão e concordância do editor.
Conflito de interesse: não declarado.

Recebido: 25/11/2006
Aceito: 15/01/2007