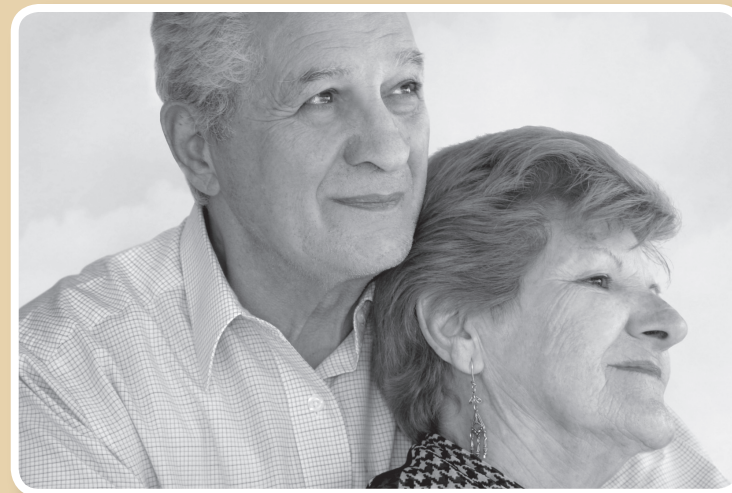


# Revue de la Maladie et des Options Therapeutiques



## Myelome Multiple : Un Cancer De La Moelle Osseuse

International Myeloma Foundation

12650 Riverside Drive, Suite 206

North Hollywood, CA 91607-3421

Hotline (USA and Canada): (800) 452 CURE (2873)

Tel: (818) 487-7455

Fax: (818) 487-7454

Email: [TheIMF@myeloma.org](mailto:TheIMF@myeloma.org)

Website: [www.myeloma.org](http://www.myeloma.org)

*Dedicated to improving the quality of life  
of myeloma patients while working  
towards prevention and a cure.*



International Myeloma Foundation

Prepared by Brian G.M. Durie, M.D.

2005/2006 Edition

Traduit pour Dr. Hervé Avet-Loiseau (IFM)

## TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
QU'EST-CE QUE LE MYELOME ?	1
FORMATION DE LA PROTEINE MONOCLONALE	2
HISTORIQUE	4
EPIDEMIOLOGIE	8
PHYSIOPATHOLOGIE	8
LESIONS OSSEUSES	8
ANEMIE	10
ANOMALIES RENALES	10
AUTRES ATTEINTES	10
DIFFERENTS TYPES DE MYELOMES	13
SIGNES CLINIQUES	13
STADES ET FACTEURS PRONOSTIQUES	14
DEFINITION DE LA REPONSE CLINIQUE	16
TRAITEMENT	17
CHIMIOTHÉRAPIE	18
GREFFE	22
IRRADIATION	26
TRAITEMENT D'ENTRETIEN	27
TRAITEMENT SUPPORTIF	27
PRISE EN CHARGE DES PATIENTS	
RÉSISTANTS OU RÉFRACTAIRES	28
NOUVELLES THÉRAPEUTIQUES	30
REFERENCES	30

## INTRODUCTION

Cette revue du Myélome et des Options Thérapeutiques éditée par l'IFM comprend une histoire du myélome, ainsi qu'une discussion de la physiopathologie, des manifestations cliniques et des options thérapeutiques. Cette revue est principalement destinée aux professionnels impliqués dans la prise en charge spécialisée du myélome. Le but est essentiellement pratique, tout en intégrant les avancées les plus récentes dans le domaine, en espérant que ces informations seront utiles aux médecins aussi bien qu'aux patients.

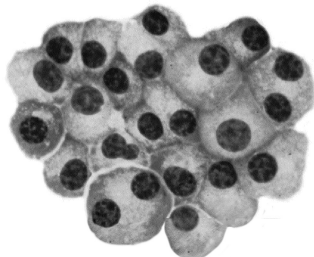
## QU'EST-CE QUE LE MYELOME ?

Le myélome multiple est une tumeur maligne affectant les plasmocytes de la moelle osseuse. On peut donc l'assimiler à une hémopathie maligne, proche des leucémies. Les plasmocytes malins (Figure 1), ou cellules myélomateuses, s'accumulent dans la moelle osseuse, et ne présentent un passage sanguin que dans de très rares cas de leucémies à plasmocytes. Les principales manifestations de la maladie résultent de l'accumulation de plasmocytes malins dans la moelle osseuse, entraînant :

- Un dysfonctionnement de la moelle osseuse, essentiellement reflété par l'anémie. Une leucopénie et une thrombopénie peuvent également être observées, mais beaucoup plus rarement.
- Des lésions de l'os environnant.
- Le relargage dans le sang et/ou les urines d'une protéine monoclonale.
- Une immuno-dépression, essentiellement marquée par une baisse des immunoglobulines normales et une susceptibilité accrue aux infections.

Les cellules myélomateuses peuvent également s'accumuler pour former des tumeurs localisées ou plasmocytomes. Ces plasmocytomes peuvent être uniques ou multiples, confinés à la moelle osseuse et à l'os, ou se développer aux dépens des tissus mous. Dans ce dernier cas, on parle alors de plasmocytomes extra-médullaires. Lorsque les plasmocytomes sont multiples, on parle alors de myélome multiple.

FIGURE 1: PLASMA (MYELOMA) CELLS

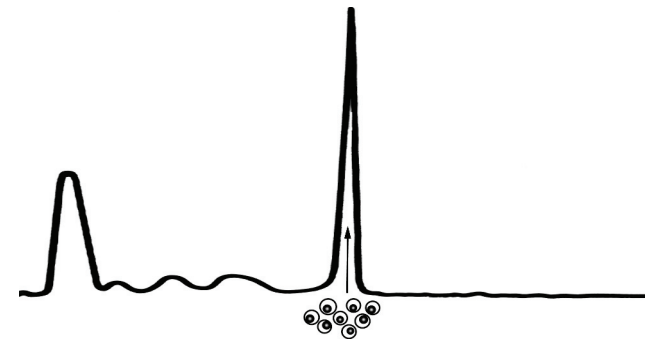


## FORMATION DE LA PROTEINE MONOCLONALE

La principale caractéristique des cellules myélomateuses est la production et la sécrétion dans le sang et/ou les urines d'une protéine monoclonale. Cette protéine monoclonale est parfois appelée protéine myélomateuse, ou para-protéine, ou pic monoclonal. Cette dernière dénomination est liée à l'aspect du tracé électrophorétique, technique de routine utilisée pour séparer et identifier les protéines (Figure 2).

La protéine monoclonale est une immunoglobuline ou un fragment d'immunoglobuline. La Figure 3 illustre la structure normale d'une molécule d'immunoglobuline. Dans les plasmocytes myélomateux, une ou plusieurs mutations des gènes impliqués dans la formation des immunoglobulines peuvent être observées. Les protéines monoclonales qui en résultent ont ainsi une séquence d'acides aminés et une structure anormales. Il s'ensuit généralement la perte de la fonction anticorps de l'immunoglobuline.

FIGURE 2: MONOCLONAL SPIKE

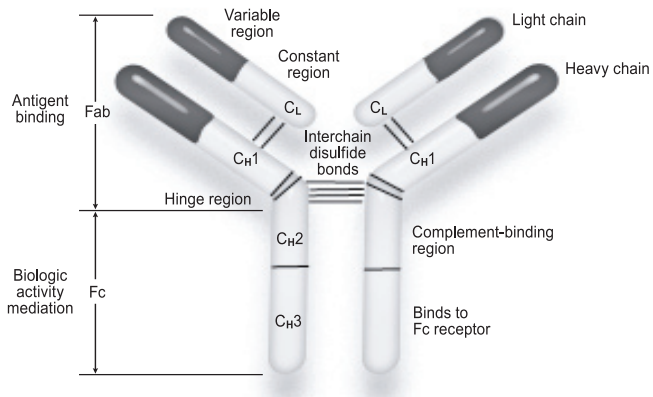


myeloma cells producing M-protein

Ces anomalies de structure et de fonction ont un certain nombre de conséquences :

- La protéine monoclonale produite en excès s'accumule dans le sang ou/et est excrétée dans les urines
- Les molécules d'immunoglobuline monoclonale ont la capacité d'interagir entre elles ou avec d'autres structures, comme les cellules sanguines, les parois vasculaires, ou d'autres composants sanguins. Ces interactions entraînent une réduction du flux sanguin, causant un syndrome d'hyperviscosité discuté plus loin.
- Dans près d'un tiers des cas, les chaînes légères sont produites en excès par rapport aux chaînes lourdes. Ces chaînes légères en excès forment les protéines de Bence Jones (voir chapitre Historique). Les protéines de Bence Jones ont un poids moléculaire de 22 000 dal-

FIGURE 3: IMMUNOGLOBULIN MOLECULE STRUCTURE



tons, et sont donc suffisamment petites pour être filtrées par le rein, entraînant une protéinurie détectée sur l'électrophorèse des urines sous la forme d'un pic monoclonal.

- Les protéines monoclonales anormales peuvent également présenter tout un faisceau de propriétés particulières, incluant :
  - La fixation à certains facteurs normaux de la coagulation, entraînant un risque accru d'hémorragies ou de thromboses,
  - La liaison à certaines hormones ou minéraux circulants, entraînant toute une variété d'anomalies endocriniennes ou métaboliques.
- Les protéines de Bence Jones libres peuvent également interagir entre elles ou avec d'autres tissus (tout comme les immunoglobulines complètes). Les conséquences de ces interactions peuvent être :

1. Une amylose : une maladie dans laquelle les chaînes légères de Bence Jones s'associent pour former une structure plissée symétrique, capable de se déposer dans les différents tissus de l'organisme, et plus particulièrement les reins, les nerfs et le myocarde ; ou
2. Une maladie des dépôts de chaînes légères : les chaînes légères se déposent de manière plus désordonnée, mais plus particulièrement dans les petits vaisseaux oculaires et rénaux.

Même en l'absence de dysfonction organique, les examens biologiques de routine peuvent être perturbés du fait de l'adhésivité ou de l'hyperviscosité des prélèvements sanguins, modifiant le fonctionnement normal des automates de biologie de routine.

## HISTORIQUE

Depuis la découverte par le Dr Henry Bence Jones d'une protéine anormale dans les urines d'un patient présentant un myélome, de très nombreuses étapes ont été successivement franchies dans l'histoire de la maladie. La découverte du Dr Bence Jones fut de remarquer un sédiment urinaire capable de dissolution à chaud et de re-précipitation à froid. Nous allons revoir les principales étapes qui ont marqué la recherche et le traitement du myélome et des maladies apparentées..

**1844-1850** Première description du myélome, nommé alors « mollities and fragilitas ossium » (os mous et fragiles). Le premier patient, Thomas Alexander McBean, fut identifié en 1845 par le Dr William Macintyre, un médecin londonien. L'anomalie urinaire qu'il découvrit fut complètement investiguée par le Dr Henry Bence Jones, qui publia ses résultats en 1848. En 1846, un chirurgien, le Dr John Dalrymple, remarque et publie que les os malades contiennent des cellules particulières, qui seront ultérieurement identifiées comme des plasmocytes. Ce cas de myélome à chaînes légères fut publié en détails par le Dr Macintyre en 1850. Le premier cas de myélome semble toutefois avoir été rapporté en 1844 par le Dr Samuel Solly.

**1873** Rustizky introduit le terme de « myélome multiple » pour désigner la présence de multiples lésions plasmocytaires dans les os. Découverte de la sarcolysine en Russie. A partir de cette molécule sera dérivé le melphalan, médicament majeur de cette maladie.

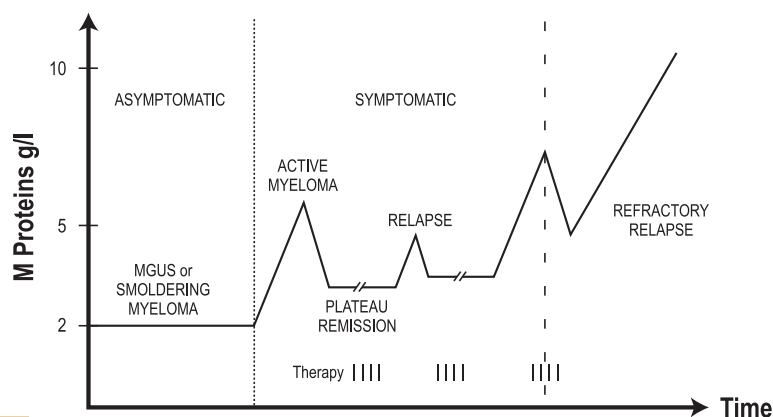
**1889** Otto Kahler publie une description clinique détaillée du myélome multiple, la « maladie de Kahler ».

**1890** Ramon y Cajal rapporte la première description microscopique des plasmocytes.

**1900** Wright montre que les cellules myélomateuses sont des plasmocytes.

**1903** Weber rapporte que les lésions osseuses du myélome peuvent être identifiées sur les radiographies.

FIGURE 4: DISEASE PHASES



- 1909 Weber émet l'hypothèse que les plasmocytes de la moelle osseuse pourraient être responsables des lésions osseuses.
- 1930s Le diagnostic de routine du myélome reste difficile jusque dans les années 1930, date à laquelle les aspirations médullaires (myélogramme) deviennent un examen plus courant. De plus, le développement de l'ultracentrifugation et de l'électrophorèse des protéines sanguines et urinaires améliorent le dépistage et le diagnostic.
- 1953 L'immuno-électrophorèse est introduite pour l'identification exacte des protéines monoclonales (l'immuno-fixation a depuis été introduite comme une méthode plus sensible).
- 1956 Korngold et Lipari montrent que les protéines de Bence Jones (BJ) ont un lien avec les gamma-globulines sériques normales, et les protéines sériques anormales retrouvées en cas de myélome. En leur honneur, les protéines de Bence Jones sont appelées Kappa ( $\kappa$ ) et Lambda ( $\lambda$ ).
- 1958 Découverte de la sarcolysine en URSS, qui permettra la synthèse du melphalan (Alkéran). Pour la première fois, un traitement était disponible.
- 1961 Waldenstrom met en exergue l'importance de différencier les gammopathies monoclonales et polyclonales. Il associe les protéines monoclonales de type IgM avec la macroglobulinémie, une maladie distincte du myélome.
- 1962 Premier cas de traitement efficace avec le melphalan rapporté par Bergsagel.
- 1964 Premier cas de traitement efficace avec le cyclophosphamide (Endoxan) par Korst. Les résultats obtenus avec le cyclophosphamide sont superposables à ceux obtenus avec le melphalan.
- 1969 Alexanian rapporte que la combinaison melphalan-prednisone (MP) donne de meilleurs résultats que le melphalan seul.
- 1975 Le système de stades est introduit par Durie et Salmon. Les patients qui justifient d'un traitement sont classés en stades (I, II et III, A ou B en fonction de l'atteinte rénale).
- 1976-1992 Plusieurs protocoles de polychimiothérapie sont testés, dont le VBMCP, le VMCP-VBAP, et l'ABCM, certains semblant supérieurs au désormais classique MP. Cependant, une méta-analyse comparative (Gregory) montrent une équivalence de résultats pour toutes les combinaisons.
- 1979-1980 Introduction du « labeling index ou LI » (analyse de la fraction proliférante) dans l'exploration du myélome et maladies apparentées. Des stabilisations de la maladie, ou phases de plateau, sont décrites. Ces phases sont généralement caractérisées par un LI égal à 0% dans les cellules plasmocytaires résiduelles.
- 1982 Fefer et Osserman réalisent la première greffe de moelle syngénique dans le myélome.
- 1983 Première utilisation des taux sériques de  $\beta$ 2-microglobuline comme marqueur pronostique (Bataille, Child et Durie).
- 1984 Alexanian et Barlogie introduisent le protocole VAD.
- 1984-1986 Premières descriptions de greffes allogéniques dans le myélome par différents auteurs.
- 1986-1996 Plusieurs études à grande échelle montrent l'efficacité des traitements intensifs avec greffe de moelle ou de cellules souches périphériques. Introduction de schémas thérapeutiques comportant une (McElwain) ou deux (Barlogie) procédures de traitement intensif.
- 1996
- Première étude randomisée démontrant la supériorité des traitements intensifs avec greffe de moelle par rapport au traitement conventionnel (Attal pour l'IFM).
  - Une étude randomisée montre la supériorité du pamidronate (Arédia®) par rapport à un placebo dans la prévention des événements osseux.
- 1997 Premières indications de la possible implication de virus dans la pathogénie du myélome. Le myélome est plus fréquent chez les individus infectés par le VIH ou l'hépatite C.
- 1998
- De nombreuses études sont rapportées testant le rôle des intensifications thérapeutiques avec auto ou allogreffe. Cependant, l'intensité du bénéfice attendu, de même que les populations susceptibles d'en profiter restent des questions non résolues. En particulier, la place de la greffe dans le traitement d'induction ou à la rechute reste une question en suspens.
  - Démonstration du rôle pronostique défavorable de la délétion du chromosome 13, tant en contexte de chimiothérapie intensive que conventionnelle.
  - Une nouvelle étude confirme l'utilité de la prednisone comme traitement d'entretien. De même, l'interféron alpha semble entraîner une prolongation de la rémission, au moins chez certains patients.
- 1999
- Démonstration de l'efficacité du thalidomide chez des patients présentant une maladie résistante ou réfractaire.
  - Introduction des allogreffes à conditionnement atténué (ou « mini-allogreffes) comme traitement moins toxique pour obtenir un effet « greffe contre myélome » (GVM).
  - Une étude randomisée française montre un effet bénéfique d'une double procédure d'autogreffe par rapport à une seule (Attal).
  - L'actualisation de l'étude Arédia® montre que la poursuite de l'Arédia® pendant 2 ans est utile.
  - Introduction de l'Holmium comme vecteur d'une radiothérapie ciblée à l'os dans le but d'améliorer les taux de réponse en association à l'autogreffe.
- 2000 Pour la première fois, de nouvelles approches médicamenteuses semblent efficaces dans le myélome. De nombreux essais thérapeutiques sont proposés, tels que ceux testant l'efficacité des analogues du thalidomide (Revlimid® et Actimid®), les analogues à longue durée de vie de l'adriamycine (Doxil®), le trioxide d'arsenic (Trisenox®), certains agents anti-angiogéniques (tels que les inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase du

VEGF), des molécules bloquant l'adhésion cellulaire, ou les inhibiteurs du protéasome (comme le VELCADE®).

- 2001
- Proposition d'une nouvelle classification du myélome et maladies apparentées (Table 1)
  - De nouvelles classifications pronostiques sont proposées :
    - Le SWOG propose un système en 4 groupes, basé sur les taux sériques de  $\beta 2$ -microglobuline et d'albumine
    - L'IFM propose un système en 3 groupes basé sur le taux sérique de  $\beta 2$ -microglobuline et la présence ou non d'anomalies du chromosome 13 détectées par FISH.
- 2002
- Démonstration de l'efficacité de nouveaux agents dans le cadre d'essais cliniques, dont le VELCADE® (Phase III, Millennium) et le Revimid® (Celgene, phase III).
  - Le thalidomide associé à la dexaméthasone montre son efficacité en première ligne avec des taux de réponse de l'ordre de 70%
  - Le groupe MRC (Royaume-Uni) rapporte au congrès de l'ASH la supériorité en terme de survie globale des traitements intensifs par rapport à la chimiothérapie conventionnelle, tout particulièrement chez les patients présentant un taux sérique de  $\beta 2$ -microglobuline élevé ( $> 7,5$  mg/l).
- 2003
- Le VELCADE® est approuvé par la FDA dans le traitement du myélome en rechute après au moins 2 lignes de traitement.
  - Le groupe MRC publie la supériorité de l'autogreffe par rapport à la chimiothérapie conventionnelle (Child).
  - Le groupe IFM publie la supériorité de 2 autogreffes par rapport à une seule. Ceci ne semble pas se confirmer pour les patients déjà en RC après la 1ère greffe (Attal).
  - Le groupe de Little Rock montre que les signes osseux de la maladie sont en partie liés à la production d'une protéine particulière appelée DKK1 (Shaughnessy).
- 2004
- Le groupe américain de l'ECOG présente les résultats de l'essai thalidomide-dexaméthasone vs dexaméthasone chez des patients au diagnostic : le taux de réponse est de 59% dans le bras thalidomide, contre 41% dans le bras dexaméthasone seule.
  - Résultats de l'étude internationale APEX montrant la supériorité du VELCADE® sur la dexaméthasone.
  - Résultats préliminaires du VELCADE® en 1ère ligne, montrant d'excellents taux de réponse : 83% pour l'association VELCADE®-dexaméthasone et 94% pour l'association VELCADE®-abiraterone-dexaméthasone, avec possibilité de collecter des cellules souches hématopoïétiques au décours.
  - Présentation d'une nouvelle classification pronostique, l'ISS (International Staging System), basée sur les taux sériques de  $\beta 2$ -microglobuline et d'albumine.

## EPIDEMIOLOGIE

L'incidence du myélome est de 5-6/100 000 habitants en France, représentant environ 1% de l'ensemble des cancers. Ainsi, environ 3000 nouveaux cas de myélome sont diagnostiqués chaque année en France. L'incidence du myélome varie d'un pays à l'autre, avec une incidence très faible en Asie ( $< 1/100$  000 en Chine), et très élevée chez les Noirs américains. Par exemple, dans le comté de Los Angeles (Californie), l'incidence est de 9,8/100 000 chez les hommes Noirs versus 4,3/100 000 chez leurs homologues Caucasiens. Dans le monde occidental, l'incidence globale est de l'ordre de 5/100 000. Le ratio hommes/femmes est de 3:2. L'incidence croît avec l'âge. De meilleures techniques diagnostiques et l'accroissement de la durée de vie peuvent expliquer au moins en partie cette augmentation d'incidence au cours des dernières décennies. Cependant, la tendance continue à une augmentation du nombre de cas diagnostiqués avant 50 ans doit faire rechercher des causes environnementales.

## PHYSIOPATHOLOGIE

La croissance non contrôlée des cellules myélomateuses a de nombreuses conséquences, dont les lésions osseuses, l'insuffisance médullaire, l'augmentation du volume plasmatique et de la viscosité, l'inhibition de la production d'immunoglobulines normales, et l'insuffisance rénale. Néanmoins, la maladie peut rester asymptomatique pendant des années. A la phase symptomatique de la maladie, le signe clinique révélateur le plus fréquent est les douleurs osseuses.

La protéine monoclonale sérique et/ou urinaire est élevée, et d'une manière générale s'accroît au moment du diagnostic. Il est important d'insister sur le fait que plusieurs phases de rémission et de rechute peuvent être observées. L'évolution typique de la maladie est illustrée dans la Figure 4.. La physiopathologie du myélome est résumée dans la Table 2.

## LESIONS OSSEUSES

Depuis la première description du myélome en 1844, la présence de la protéine anormale a été liée aux atteintes osseuses. Cependant, les mécanismes impliqués dans cette résorption osseuse n'ont été élucidés que récemment. La première avancée majeure a été l'observation au niveau des sites de résorption osseuse, d'un excès combiné de plasmocytes malins et d'ostéoclastes. La compréhension de ces mécanismes a évolué de l'observation que les cellules myélomateuses produisaient des facteurs activant l'ostéoclastogenèse, à la caractérisation de cytokines in situ telles que l'IL-1 $\beta$ , l'IL-6 ou les TNF $\alpha$  et  $\beta$ , de chimiokines comme MIP-1 $\alpha$ , et aux interactions cellulaires impliquant diverses intégrines,

**TABLEAU 1**  
**DÉFINITION DU MYÉLOME ET DES MALADIES APPARENTÉES**

DÉNOMINATION USUELLE	DÉNOMINATION PROPOSÉE	DÉFINITION
<b>MGUS</b> (Gammopathie monoclonale de signification indéterminée)	<b>MGUS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Présence d'une protéine monoclonale</li> <li>• Pas de maladie causale associée</li> </ul>
<b>Myélome indolent</b>	<b>Myélome asymptomatique</b>	<b>MGUS mais taux élevé de protéine monoclonale ou de plasmocytes médullaires</b>
<b>Myélome</b>	<b>Myélome symptomatique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Présence d'une protéine monoclonale</li> <li>• Au moins une anomalies organiques*</li> </ul>

\* Anomalies organiques

- Hypercalcémie (> 10 mg/l)
  - Insuffisance rénale (créatininémie > 20 mg/l)
  - Anémie (Hb < 10 g/dl)
- Signes osseux (lésions ostéolytiques ou ostéoporose)

tous impliqués dans la production d'un plus grand nombre d'ostéoclastes, et dans l'activation de ceux-ci. Plus récemment, une molécule appelée RANK ligand (RANKL) a été identifiée comme un médiateur critique de l'activation ostéoclastique. Des études cliniques sont déjà en cours visant à évaluer l'efficacité d'inhibiteurs spécifiques de RANKL, comme le RANK-Fc et l'ostéoprotégérine (OPG), ces deux composés ayant montré des résultats prometteurs chez l'animal et dans les études pré-cliniques. Plus récemment encore, l'équipe de Little Rock a montré que les lésions ostéolytiques étaient associées à une production locale d'une protéine appelée DKK1.

A côté de l'activation ostéoclastique, une seconde caractéristique des atteintes osseuses du myélome est l'inhibition des ostéoblastes. A l'état physiologique, le couplage des fonctions des ostéoclastes et des ostéoblastes permet un remodelage osseux régulé. Les mécanismes responsables de ce découplage dans le myélome sont en cours d'investigation. Récemment, il a été montré que certains hypo-cholestérolémiantes, tels que les statines, pouvaient activer les ostéoblastes. Des études cliniques sont en cours. Plus récemment, il a été suggéré que le VELCADE® pouvait promouvoir l'ostéo-formation, en plus de son activité anti-myélo-

mateuse directe. Ces modes d'action méritent d'être confirmés par des études complémentaires.

## ANEMIE

L'anémie est une caractéristique du myélome. Bien que l'envahissement médullaire par les plasmocytes malins joue probablement un rôle direct, une inhibition spécifique de l'érythropoïèse par des cytokines du micro-environnement et par des phénomènes d'interactions cellulaires directes représente une explication certainement plus fonctionnelle.

L'action du myélome ne se limite pas à l'érythropoïèse, mais on peut rencontrer une neutropénie ou une thrombocytose modérée, possiblement liée aux taux élevés d'IL-6 dans la moelle osseuse. De même, on peut observer une augmentation du nombre des basophiles, des éosinophiles et des monocytes circulants. L'anémie disparaît généralement au fur et à mesure de l'efficacité du traitement du myélome, et peut être améliorée par la prescription d'érythropoïétine recombinante (Aranesp®, Eprex®, Néorecormon®).

## ANOMALIES RENALES

L'insuffisance rénale est une complication fréquente du myélome. Les protéines myéломateuses peuvent aggraver le rein par différents mécanismes, allant de l'atteinte tubulaire due à l'accumulation de grandes quantités de protéine anormale, aux effets liés aux dépôts amyloïdes, ou aux atteintes spécifiquement tubulaires liées au syndrome de Fanconi. Ce syndrome se caractérise par une fuite urinaire d'acides aminés et de phosphate pouvant contribuer à la maladie osseuse. La fonction rénale peut être encore aggravée par différentes conditions, telles l'hypercalcémie ou l'hyperuricémie, les infections, ou les effets médicamenteux toxiques liés à l'administration de certains antibiotiques néphro-toxiques, aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, ou aux produits de contraste utilisés en radiologie. Le maintien d'une bonne hydratation est ainsi une mesure préventive importante chez les patients présentant un myélome.

## AUTRES ATTEINTES

Les plasmocytes myéломateux peuvent s'accumuler dans la moelle osseuse et/ou dans de nombreux autres tissus, pouvant entraîner toute une gamme de complications..

- Effets neurologiques : Le tissu nerveux est fréquemment touché chez les patients atteints de myélome, soit par un effet anticorps direct des protéines monoclonales contre les structures nerveuses (par exemple anticorps anti-myéline), ou le dépôt de fibrilles amyloïdes le long des axes nerveux. Il en résulte des neuropathies périphéri-

**TABLEAU 2**  
**SCHÉMA DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DU MYÉLOME**

Radiologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lésion ostéolytique</li> <li>• Ostéoporose diffuse</li> </ul>
Signes liés à la destruction osseuse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypercalcémie</li> <li>• Hypercalciurie</li> <li>• Fractures osseuses</li> <li>• Diminution de taille (tassements vertébraux)</li> </ul>
Atteintes extra-médullaires (rares)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Envahissement des tissus mous, le plus souvent au niveau ORL, mais également hépatique, rénal ou d'autres tissus mous.</li> </ul>
Hématologie périphérique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anémie</li> <li>• Anomalies de la coagulation</li> <li>• Leucopénie</li> <li>• Thrombopénie</li> <li>• Leucémie à plasmocytes</li> <li>• Lymphocytes B monoclonaux circulants</li> </ul>
Protéinologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperprotidémie</li> <li>• Hypervolémie</li> <li>• Immunoglobulines monoclonales (IgG, IgA, chaînes légères, IgD, IgM, IgE)</li> <li>• Hyponatrémie</li> <li>• Elévation de la 2-microglobuline sérique</li> <li>• Hypoalbuminémie</li> <li>• Augmentation des taux sériques d'IL-6 et de CRP</li> </ul>
Anomalies rénales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Protéinurie</li> <li>• Dysfonctionnement tubulaire avec acidose</li> <li>• Hyperurémie</li> <li>• Amylose</li> </ul>

ques, qui doivent être distinguées des autres types de neuropathies (diabétiques par exemple). De plus, du fait de la susceptibilité aux infections, les infections virales du tissu nerveux sont fréquentes, et plus particulièrement le zona et les paralysies faciales à frigore.

- Plasmocytomes : Que ce soit au niveau des os ou des tissus mous, ils peuvent entraîner des compressions, tant au niveau des nerfs périphériques que de la moelle épinière, ou même du parenchyme cérébral. Ces compressions sont le plus souvent des urgences médicales, nécessitant un traitement urgent par corticoïdes à haute dose et/ou radiothérapie, voire neuro-chirurgie.
- Infections : La prédisposition aux infections est sans doute la seconde caractéristique clinique principale du myélome, après les lésions osseuses. Les mécanismes n'en sont pas totalement élucidés. La présence de cellules myélomateuses dans la moelle osseuse entraîne l'inhibition des fonctions immunitaires normales, comme la production normale d'anticorps (reflétée par l'hypogammaglobulinémie), l'inhibition des fonctions T, ou l'activation aberrante de la fonction monocyte/macrophage. Certaines données suggèrent que les macrophages activés sécrèteraient un facteur capable d'activer les cellules myélomateuses, mais aussi d'inhiber la production d'immunoglobulines normales et les fonctions T normales.

Les patients atteints de myélome sont particulièrement susceptibles aux infections virales, ainsi qu'aux infections à germes encapsulés comme le pneumocoque. Cependant, du fait des fréquentes neutropénies (liées au myélome ou aux traitements) et des cathéters implantables, tout type d'infections peut être observé dans le myélome, incluant les bactéries et les champignons.

TABLEAU 3

TYPES DE PROTÉINES MONOCLONALES (%)

		Total
1. Sérum		
IgG	52%	75%
IgA	21%	
IgD	2%	
IgE	< 0.01%	
2. Urines (Chaînes légères ou BJ)		11%
3. Plus d'une protéine monoclonale	< 1	2%
Chaînes lourdes seules	< 1	
Pas de protéine monoclonale	1%	
4. IgM (rarement un myélome, le plus souvent une maladie de Waldenström ou un lymphome)		12%
<b>TOTAL</b>		<b>100%</b>

## DIFFERENTS TYPES DE MYELOMES

Le type de protéine monoclonale produite varie d'un patient à l'autre. La plus fréquente est l'IgG et la plus rare l'IgE. La Table 3 décrit la fréquence de chacun des types de myélome. Chaque type est associé à des présentations de la maladie légèrement différentes. Par exemple, le myélome IgA est plus fréquemment associé à une maladie extra-osseuse, alors que le myélome IgD est plus fréquemment associé aux formes leucémiques et à une atteinte rénale.

## SIGNES CLINIQUES

Environ 70% des patients présentent au diagnostic des douleurs osseuses d'intensité variable, le plus souvent au niveau lombaire ou costal. Une douleur brutale peut être le signe d'une fracture ou de l'affaissement d'un corps vertébral. Un malaise général est fréquent. A l'inverse, une perte de poids est rarement notée.

L'hypogammaglobulinémie et l'éventuelle neutropénie accroissent le risque d'infection. Bien que la pneumonie à pneumocoque soit classique, voire révélatrice, d'autres bactéries telles que streptocoques et staphylocoques sont également fréquemment retrouvées. Des infections à Haemophilus ou à virus du groupe Herpès sont également possibles.

L'hypercalcémie, présente chez 30% des patients au diagnostic, entraîne une sensation de fatigue, de soif et de nausée. La précipitation des sels de calcium peut causer une insuffisance rénale. L'hyperviscosité liée à la forte hyperprotidémie peut entraîner différents symptômes comme des ecchymoses, des épistaxis, une vision floue, des céphalées, des hémorragies intestinales, une somnolence, et tout un cortège de signes neurologiques liés à l'ischémie et à l'anoxie relatives. L'hyperviscosité n'est toutefois notée que chez moins de 10% des patients (versus près de 50% des patients présentant une maladie de Waldenström). Les risques hémorragiques peuvent être accrus par une thrombopénie, ainsi que par la fixation de la protéine monoclonale à certains facteurs de la coagulation et/ou aux plaquettes.

Les atteintes neurologiques peuvent se révéler par différents symptômes, dépendants de leur localisation. Les plus fréquents sont les compressions médullaires, les signes méningés et les syndromes du canal carpien. Alors que les deux premiers sont directement liés aux cellules tumorales, le syndrome du canal carpien est généralement dû au dépôt de substance amyloïde.

## STADES ET FACTEURS PRONOSTIQUES

Le pronostic du myélome est déterminé à la fois par le nombre de cellules myéломateuses, mais surtout par les caractéristiques intrinsèques à celles-ci. Celles-ci comprennent l'index de prolifération, le taux de production de protéine monoclonale, la production (ou non) de diverses cytokines ou molécules affectant le fonctionnement normal de différents tissus et/ou organes. En 1975, la classification de Durie et Salmon a été proposée (Table 4). Cette classification relie les principaux paramètres cliniques à la masse tumorale (le nombre total de cellules tumorales dans l'organisme).

La classification de Durie et Salmon est toujours largement utilisée, mais n'a que peu de valeur pronostique. De nombreux groupes ont proposé de nouveaux systèmes afin de classer plus simplement et plus efficacement les patients dans des groupes pronostiques. A ce jour, aucun de ces systèmes n'a été universellement accepté. Récemment, deux nouveaux systèmes ont été proposés et sont actuellement testés par différents groupes. Premièrement, le groupe francophone IFM a décrit un système basé sur le taux sérique de  $\beta$ 2-microglobuline et l'analyse du chromosome 13 par la technique FISH.

Le taux sérique de  $\beta$ 2-microglobuline ( $\beta$ 2m), pris isolément, est le facteur le plus puissant pour prédire la durée de survie des patients. En utilisant une valeur seuil de 2,5 mg/l, le groupe IFM a confirmé l'utilité du taux sérique de  $\beta$ 2m. Ils ont ensuite recherché un autre facteur capable d'améliorer cette prédiction, et de former 3 groupes de patients présentant un pronostic différent. La perte totale ou partielle d'un chromosome

**TABLEAU 4**  
**CLASSIFICATION DE DURIE ET SALMON**

Critères	Masse tumorale mesurée
<b>STADE I (FAIBLE MASSE)</b> Tous les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hb &gt; 10 g/dl</li> <li>• Calcémie normale</li> <li>• Radios osseuses normales ou une seule lésion</li> <li>• Taux de production de la protéine monoclonale faible (IgG &lt; 50 g/l, IgA &lt; 30 g/l, BJ &lt; 4 g/24h)</li> </ul>	0,6 x 10 <sup>12</sup> /m <sup>2</sup>
<b>STADE II (MASSE INTERMÉDIAIRE)</b> Ni stade I, ni stade II	0,6 à 1,2 x 10 <sup>12</sup> /m <sup>2</sup>
<b>STADE III (HAUTE MASSE)</b> Un ou plusieurs des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hb &lt; 8,5 g/dl</li> <li>• Calcémie &gt; 12 mg/dl</li> <li>• Lésions osseuses étendues (échelle 3)</li> <li>• Taux de production de la protéine monoclonale élevé (IgG &gt; 70 g/l, IgA &gt; 50 g/l, BJ &gt; 12 g/24h)</li> </ul>	> 1,2 x 10 <sup>12</sup> /m <sup>2</sup>
<b>SOUS-CLASSIFICATION (A ou B)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A : créatininémie &lt; 20 mg/l</li> <li>• B : créatininémie &gt; 20 mg/l</li> </ul>	

**TABLEAU 5**  
**INTERNATIONAL STAGING SYSTEM (ISS)**

Stade	Critères
I	β2-microglobuline sérique < 3,5 mg/l et albumine sérique > 35 g/l
II	Ni I, ni III
III	β2-microglobuline sérique > 5,5 mg/l

13 détectée par hybridation in situ en fluorescence (FISH) s'est avérée être le facteur le plus discriminant. Ils ont ainsi proposé l'utilisation de ces 2 facteurs en routine, même si l'utilisation de la perte du chromosome 13 nécessite probablement confirmation. D'autres études ont montré que l'association du taux sérique de β2-microglobuline à d'autres facteurs comme l'âge, le sexe ou le type de protéine monoclonale pouvait également être discriminante pour le pronostic. La question en suspens est pourquoi la perte d'un chromosome 13 entraîne-t-elle un pronostic défavorable ? Plusieurs groupes examinent actuellement cette question.

Récemment, l'IMF a sponsorisé une étude internationale regroupant plus de 10.000 patients traités dans 17 institutions ou groupes thérapeutiques internationaux (Europe, Amérique, Asie). A partir des données collectées par ce consortium, une classification pronostique internationale, l'ISS (International Staging System), a été formulée (Tableau 5). Cette classification est basée sur 2 paramètres biologiques simples, les taux sériques de β2-microglobuline et d'albumine.

Au total, ces deux systèmes pronostiques permettent de classer simplement les patients, et de comparer les résultats de différents essais thérapeutiques au sein de groupes homogènes de patients.

### DEFINITION DE LA REPONSE CLINIQUE

Il existe plusieurs classifications pour attester de la réponse à un traitement (Tableau 6). La diminution de la protéine monoclonale doit être associée à une amélioration clinique (disparition des douleurs osseuses, réduction de l'anémie,...). A l'exception des réponses complètes vraies, il est important d'avoir à l'esprit que l'augmentation du pourcentage de régression tumorale ne se traduit pas obligatoirement en gain de survie. Lorsqu'il persiste une maladie résiduelle, les caractéristiques intrinsèques aux cellules myélomateuses résiduelles détermineront la survie. La fraction de cellules myélomateuses résistantes dépend essentiellement de la masse tumorale initiale. Les patients répondeurs passent ainsi d'une masse tumorale élevée à une masse tumorale plus faible, avec idéalement disparition de tout signe (y compris biologique) de la maladie. Le plus souvent, les patients atteignent une phase dite de plateau, avec persistance d'une maladie mesurable. Le temps pour atteindre ce plateau est variable, allant de 3-6 mois (réponse rapide) à 12-18 mois (réponse lente). Voir Figure 4.

## TRAITEMENT

Se référer au chapitre Historique pour avoir une vision de l'évolution des traitements. Depuis l'introduction du melphalan en 1962, de nombreux protocoles de polychimiothérapie ont été utilisés. Plus récemment l'introduction de protocoles de chimiothérapie intensive avec greffe de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques (CSP) a eu pour but d'améliorer les taux de réponse et la survie. Dans les greffes standard, la réinjection de moelle osseuse ou de CSP n'a pour but que de permettre la sortie d'aplasie, en remplaçant les cellules souches détruites par le traitement intensif. Il n'y a pas actuellement de consensus sur le traitement type du myélome. Nous allons cependant essayer de dresser les grandes lignes des options thérapeutiques utilisées.

Comme l'objectif dans le myélome n'est pas (encore ?) la guérison, la première et plus importante question est de décider si le traitement est requis. Jusqu'à preuve du contraire, les patients présentant une MGUS ou un myélome asymptomatique doivent être surveillés et non traités. Il n'existe pas de traitement capable de stimuler l'immunité anti-

TABLEAU 6  
OPTIONS THÉRAPEUTIQUES

1. Chimiothérapie
2. Chimiothérapie intensive avec greffe
3. Irradiation
4. Traitement d'entretien
5. Traitement de support
  - Erythropoïétine
  - Bisphosphonates
  - Antibiotiques
  - Nutrition
  - Antalgiques
  - Facteurs de croissance
  - Corset
  - Traitements d'urgence  
(tels que dialyse, plasmaphérèse, chirurgie)
6. Prise en charge des patients résistants ou réfractaires
7. Nouveaux traitements
  - Thalidomide et analogues (Revlimid® / Actimid®)
  - VELCADE® (inhibiteur du protéasome)
  - Doxil® (adriamycine liposomale)
  - Trisenox® (trioxyde d'arsenic)
  - Holmium® (irradiation ciblée à l'os)
  - Mini-allogreffe (non-myéloablative)

myélomateuse ou de prévenir ou retarder le passage au stade de myélome symptomatique. Il existe toutefois des essais thérapeutiques en ce sens (comme la vaccination anti-idiotypique). Le traitement est recommandé en cas d'augmentation du pic monoclonal, ou de l'apparition de signes cliniques (Tableau 1). Les signes cliniques justifiant la mise en route d'un traitement sont essentiellement les signes osseux (lésions ostéolytiques et/ou ostéoporose non « physiologique »), l'insuffisance rénale, l'apparition d'une cytopénie (anémie, neutropénie, thrombopénie), l'hypercalcémie, les neuropathies, ou tout autre atteinte organique et/ou tissulaire liée au myélome ou à la protéine monoclonale. Les objectifs principaux du traitement sont symptomatiques, mais également spécifiques visant à contrôler la maladie. Un résumé des types de traitement est proposé dans le Tableau 6, et les principaux médicaments utilisés sont décrits dans le Tableau 8.

### 1. CHIMIOTHÉRAPIE :

#### INTRODUCTION

Les options thérapeutiques comprennent la chimiothérapie d'induction, les traitements intensifs et les traitements de support. Les médicaments les plus fréquemment utilisés sont listés dans le Tableau 7. Depuis son introduction en 1962, le melphalan est resté le médicament phare du traitement du myélome. Néanmoins, ce traitement n'est pas dénué de toxicité pour les cellules souches hématopoïétiques normales. La première question à se poser est donc de savoir si le patient pourrait bénéficier d'un traitement intensif avec autogreffe. Pour les patients de plus de 65-70 ans, cette stratégie n'est pas utilisée, et la question est donc réservée aux patients plus jeunes.

#### Chimiothérapies conventionnelles les plus courantes en l'absence de programme d'intensification avec autogreffe médullaire

**Melphalan/Prednisone (MP), Endoxan/Prednisone.** L'association MP est de loin la plus utilisée. Environ 60% des patients obtiennent une réponse objective, définie par une baisse d'au moins 50% du pic, associée à une amélioration des paramètres sanguins, une amélioration des signes cliniques de la maladie comme les douleurs osseuses ou l'asthénie. L'Endoxan peut être substitué au melphalan, avec des résultats similaires. Etant probablement moins toxique pour les cellules souches médullaires, l'Endoxan devrait être préféré au melphalan chez les patients candidats à un traitement intensif. Il présente cependant plus d'effets indésirables immédiats tels que les nausées.

**Protocoles de polychimiothérapie.** Depuis le milieu des années 1960, de nombreux essais d'association des quelques médicaments actifs dans le myélome ont été proposés. Les protocoles apportant peut-être un plus sont listés dans le Tableau 8. Le protocole M2 a été développé au Memorial Sloan-Kettering Cancer Center à New-York. Ce protocole présente les inconvénients d'un coût et d'une toxicité supérieurs. D'autres schémas ont été testés, tels que les protocoles VMCP/VBAP et ABCM. Les

**TABLEAU 7**  
**RÉPONSE AU TRAITEMENT**

<b>RÉPONSE COMPLÈTE (RC)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disparition de la protéine monoclonale dans le sang et les urines par immunofixation</li> <li>• Disparition de la plasmocytose médullaire</li> </ul>
<b>nRC (NEARRC)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disparition de la protéine monoclonale par électrophorèse</li> <li>• &lt; 5% plasmocytes au myélogramme</li> </ul>
<b>TRÈS BONNE RÉMISSION PARTIELLE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminution du pic sérique &gt;90%</li> <li>• &lt; 5% plasmocytes au myélogramme (Non applicable aux myélome à chaînes légères)</li> </ul>
<b>RÉPONSE PARTIELLE (RP)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Régression &gt; 50% de la protéine monoclonale et de la plasmocytose médullaire</li> </ul>
<b>RÉPONSE OBJECTIVE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladie stable : régression comprise entre 25 et 50%</li> </ul>
<b>ABSENCE DE RÉPONSE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Régression &lt; 25% ou progression &lt; 25%</li> </ul>
<b>MALADIE PROGRESSIVE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Progression &gt; 25%</li> </ul>

résultats initiaux de ces protocoles ont été intéressants, au prix d'une toxicité et d'un coût supérieurs. Les partisans de ces protocoles continuent à recommander leur utilisation, arguant du fait qu'ils sont au moins aussi efficaces que le MP, voire supérieurs. La tendance actuelle est cependant d'utiliser le MP en première ligne.

Un aspect particulier au myélome est que l'intensité de la réponse, mesurée par la réduction du composant monoclonal, et à l'exception des réponses complètes, ne se traduit pas obligatoirement en termes de durée de réponse ou de survie. Ces dernières sont principalement influencées par la chimiosensibilité des cellules myélomateuses. Comme aucun traitement actuel ne permet l'éradication des cellules tumorales, les caractéristiques des cellules résiduelles influenceront directement l'évolution de la maladie. Ainsi, quelques cellules résiduelles particulièrement agressives peuvent causer plus de dégâts qu'un nombre important de cellules persistantes peu actives.

**Nouvelles options :** La nouveauté la plus récente est la démonstration du bénéfice de l'adjonction du thalidomide au MP en induction. Cette

combinaison a été testée par plusieurs groupes et a récemment montré sa supériorité au MP, au moins chez les patients de plus de 65 ans. Tout le problème actuel est qu'aujourd'hui, le thalidomide n'a pas reçu son autorisation de mise sur le marché, et ne peut être utilisé en 1ère ligne en dehors de protocoles.

### CHIMIOTHÉRAPIE D'INDUCTION SI UNE AUTOGREFFE LEST ENVISAGÉE

**Protocole VAD :** Le protocole VAD, proposé en 1984, a pris une place importante dans le traitement du myélome. La principale raison n'est pas qu'il améliore la survie, mais qu'il permet l'obtention de réponses sans altérer les cellules souches hématopoïétiques. Ceci représente un intérêt tout particulier chez les patients candidats à un traitement intensif avec greffe de cellules souches. De plus, la dexaméthasone à forte dose contenue dans ce protocole peut être très utile chez les patients présentant une maladie initiale agressive et/ou une insuffisance rénale, et qui nécessitent un traitement rapidement efficace. Une alternative fréquemment utilisée est d'ailleurs la dexaméthasone seule. Elle permet une amélioration clinique rapide, sans cytopénie associée, et sans nécessité la pose d'une voie veineuse centrale nécessaire dans le cas d'un traitement par VAD.

**Thalidomide-Dexaméthasone :** Plusieurs groupes, essentiellement nord-américains ont adopté cette combinaison comme traitement de choix en induction. Les bases de ce choix reposent sur son efficacité démontrée en rechute et sur le mode d'administration exclusivement oral de ces médicaments. Les premiers résultats font état de taux de réponse de l'ordre de 60 à 70%, donc tout à fait comparables à ceux obtenus avec le VAD. Cette association n'est cependant pas utilisable en France actuellement, toujours pour des problèmes de régulation. Le second problème de ce type de traitement reste sa toxicité non négligeable, tant neurologique que thrombotique.

**Nouvelles options :** Depuis la démonstration de l'efficacité du VELCADE® en rechute, plusieurs groupes ont entrepris de tester ce médicament en 1ère ligne, associé à d'autres médicaments. Plusieurs associations sont en cours d'évaluation comme, VELCADE®-dexaméthasone, VELCADE®-adriamycine-dexaméthasone, ou encore VELCADE®-thalidomide-dexaméthasone. Là encore, ces associations ne sont pas utilisables en France en dehors d'essais thérapeutiques.

Du fait des taux de réponse obtenus, et de la mise à disposition de nouvelles molécules, les questions actuelles s'orientent vers la possibilité d'augmentation des taux de réponse avant greffe. Avec ces associations multiples, différentes questions se posent :

- Quels sont les effets secondaires ?
- Une greffe est-elle programmée ?
- Quelle est la rapidité d'obtention de la réponse ?

- Le traitement compromet-il la collecte de cellules souches hématopoïétiques ?
- Quel traitement donne la plus longue réponse et la plus longue survie ?

TABLEAU 8  
**MÉDICAMENTS LES PLUS FRÉQUEMMENT UTILISÉS**

NOM	AUTRE DÉNOMINATION	COMMENTAIRES
Melphalan* (M)**	Alkéran® (IV ou oral)	Agent le plus efficace en monothérapie
Cyclophosphamide* (Cy)**	Endoxan® (IV ou oral)	Efficacité similaire au M, toxicité gastro-intestinale supérieure, mais moindre toxicité pour les cellules souches médullaires
BCNU*	Bis-chloro-nitroso-urée* (IV)	Moins efficace et plus toxique que M ou Cy, surtout médullaire et pulmonaire
Prednisone (P)**	Prednisolone (oral ou IV)	Le plus souvent associée à un agent alkylant. N'entraîne pas de myélosuppression.
Dexaméthasone (D)**	Décadron® (oral ou IV)	Plus efficace (mais aussi plus toxique) que la P.
Vincristine (V)**	Oncovin® (IV)	Efficacité modeste, souvent associée à d'autres molécules (ex. VAD)
Doxorubicine (A)**	Adriamycine® (IV)	Efficacité modeste, souvent associée à d'autres molécules (ex. VAD, ABCM, VMCP/VBAP)
Busulfan* (Bu)**	Misulban® (oral ou IV)	Surtout utilisé en conditionnement à la greffe. Moins efficace et plus toxique que M
VP16	Etoposide (IV ou oral)	Efficacité modeste, souvent associée à d'autres molécules
Cisplatine* (P)**	IV	Efficacité modeste, souvent associée à d'autres molécules (ex. EDAP, DT-PACE, DCEP)

\*Agents alkylants

\*\*Abréviations courantes

TABLEAU 9  
**COMBINAISONS LES PLUS COURANTES**

MP	Combinaison classique d'induction pour les patients les plus âgés
CyP	Alternative au MP
VBMCP (M2)	Souvent utilisé en induction sur la côte est des USA
VMCP/VBAP	Combinaison développée par le SWOG et surtout utilisée sur la côte ouest des USA. Plus toxique que le M2.
ABCM	Combinaison surtout utilisée en Angleterre
VAD	L'alternative la plus fréquente au MP, surtout chez les patients plus jeunes, et principalement si un programme de chimiothérapie intensive est envisagé, ou en cas d'insuffisance rénale.
D, MD ou CyD	La D seule est une alternative au VAD, évitant ainsi la pose d'un cathéter central, avec une efficacité similaire.

### Suivi de la réponse.

L'aspect le plus important est l'amélioration des symptômes initiaux. Il est nécessaire de surveiller la numération-formule sanguine ainsi que la biochimie, et tout particulièrement les taux de protéine monoclonale dans le sang et/ou les urines. Il est important de contrôler régulièrement la protéinurie des 24 heures afin d'exclure un échappement de type chaînes légères exclusif. Dans ce cas, la protéine monoclonale augmente dans les urines, alors même que le composant sérique peut diminuer. Un suivi radiologique peut également être important pour détecter de nouvelles lésions osseuses. Une imagerie plus sophistiquée, type TDM ou IRM, peut être indiquée pour préciser certaines lésions.

### 2. GREFFE

#### TRAITEMENT INTENSIF AVEC GREFFE DE CELLULES SOUCHES AUTOLOGUES

- L'apport de la greffe autologue a été largement expertisé.
- Les traitements intensifs avec greffe de cellules souches améliorent à la fois le taux de réponse et la survie chez les patients atteints de myélome. Cependant, ce type d'approche n'est malheureusement pas curatif : plus de 90% des patients rechutent.
- Les taux de rémission complète dans le cadre de traitements intensifs utilisés en 1ère ligne varient de 24 à 75%
- Les taux de rémission partielle (≥ RP) varient de 75 à 90%.

- Le temps avant progression (c'est-à-dire avant progression ou rechute) est compris entre 18 et 24 mois.
- La survie médiane des patients traités par chimiothérapie intensive en 1ère ligne est de l'ordre de 4-5 ans. Ces résultats sont supérieurs à ceux obtenus par la chimiothérapie conventionnelle, résultat des études randomisées de l'IFM (Attal) et du MRC (Child).
- Morbidité et mortalité : actuellement, la mortalité liée à la procédure est faible, inférieure à 5%. La plupart des centres ont recours au melphalan intraveineux à forte dose (200 mg/m<sup>2</sup>). L'utilisation de l'irradiation corporelle totale n'apporte pas de bénéfice, et est quasiment abandonnée.
- La qualité de vie ainsi que le rapport coût/bénéfice ont été analysés. Le groupe nordique a ainsi montré que les traitements intensifs amélioreraient à la fois la qualité et la durée de survie, et a estimé le coût de la procédure à 25 000 euros/an.

**TABLEAU 10**  
**EXAMENS NÉCESSAIRES AU SUIVI DE LA RÉPONSE**

<b>ANALYSES SANGUINES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NFS</li> <li>• Biochimie de base</li> <li>• Bilan hépatique</li> <li>• Electrophorèse des protides</li> <li>• β2-microglobuline sérique</li> <li>• CRP</li> </ul>
<b>URINES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Protéinurie des 24h</li> <li>• Electrophorèse des protides</li> <li>• Immunofixation si électrophorèse négative</li> <li>• Clairance de la créatinine</li> </ul>
<b>Os</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiographies standard</li> <li>• TDM/IRM si besoin</li> <li>• TEP si besoin (en cours d'évaluation)</li> <li>• Densitométrie si nécessaire</li> </ul>
<b>MOELLE OSSEUSE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Myélogramme + biopsie</li> <li>• Examens spécialisés pour déterminer le pronostic (anomalies du chromosome 13, labeling index,...)</li> </ul>
<b>AUTRES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recherche d'amylose</li> <li>• Neuropathie</li> <li>• Tests rénaux</li> </ul>

### Recommandations actuelles :

Les traitements intensifs avec greffe de cellules souches devraient être proposés en 1ère ligne chez des patients présentant un myélome, jusqu'à un âge de 65 ans.

- a) Le conditionnement de base est le melphalan à la dose de 200 mg/m<sup>2</sup>.
- b) La purge du greffon n'est pas indiquée, du fait du surcoût engendré, et de l'absence de bénéfice clinique démontré.
- c) L'utilisation de cellules souches périphériques doit être recommandée, du fait de la facilité de prélèvement et de la prise de greffe plus rapide.
- d) Les traitements d'induction les plus couramment utilisés, comme le VAD, la dexaméthasone, ou l'association dexaméthasone / thalidomide ont été discutés précédemment.

### Place de l'autogreffe à la 1ère rechute

La place de l'autogreffe (en 1ère ligne ou à la rechute) n'est pas clairement établie. Deux études françaises n'ont pas montré de différence de survie selon que le traitement intensif est proposé au diagnostic ou à la rechute. De ce fait, la qualité de vie prend une place importante dans la décision. De ce point de vue, le traitement en 1ère ligne semble être le choix optimal, en augmentant la durée de vie sans maladie, élément capital de la qualité de vie.

### Prélèvement et conservation des cellules souches

Lorsqu'un traitement intensif n'est pas envisagé en 1ère ligne, faut-il néanmoins proposer un prélèvement de cellules souches ? Cette question reste débattue, et est essentiellement dépendante de l'âge du patient. A ce jour, les études randomisées n'ont démontré un bénéfice que pour les patients les plus jeunes (moins de 60-65 ans). La question n'est pas tranchée pour les patients plus âgés, et fait l'objet d'études en cours.

Les recommandations actuelles sont que si l'âge du patient permet d'envisager une procédure d'intensification, il faut prévoir une collecte et un stockage de ces cellules. De plus, une seconde greffe à la rechute, si celle-ci survient suffisamment à distance de la première greffe (> 2 ans), est une option thérapeutique à envisager

### PLACE DE LA DOUBLE GREFFE

- Récemment, le groupe français IFM a montré l'intérêt de la double greffe, essentiellement pour les patients ne présentant pas une réponse complète après la 1ère intensification.
- Les résultats présentés par le groupe de Little Rock (études non randomisées) sont en faveur d'un double traitement intensif.

## Recommandations

- A ce jour, la double greffe reste un domaine d'investigation.
- Une seconde greffe à la rechute chez un patient ayant répondu à un 1er traitement intensif est une option réaliste, surtout si la rechute survient à distance de la 1ère greffe.
- Le stockage de cellules souches pendant la phase d'induction (pour les patients les plus jeunes) est une stratégie à recommander.

**TABLEAU 11**  
**TRAITEMENTS INTENSIFS**

TYPE	AVANTAGES	INCONVÉNIENTS
Simple autogreffe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ~ 50% de bonnes réponses</li> <li>• Supérieure aux traitements conventionnels en terme de réponse et survie pour les patients de moins de 60 ans.</li> <li>• A la base des traitements visant l'obtention d'une RC vraie, voire d'une guérison.</li> <li>• Les nouveaux traitements pré-greffe visent à augmenter le taux de RC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Taux de rechute identiques à ceux des traitements conventionnels.</li> <li>• Toxicité et coût plus importants.</li> <li>• Difficulté à identifier la population de patients qui bénéficiera réellement de cette procédure.</li> <li>• Nécessite malgré tout un traitement d'entretien.</li> </ul>
Double autogreffe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identiques à ceux de la simple autogreffe</li> <li>• L'étude de l'IFM montre un avantage de survie pour les patients ne présentant pas une réponse complète après une greffe.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bénéfice non confirmé pour l'ensemble des patients.</li> <li>• Plus toxique et plus chère.</li> <li>• Risques de mortalité toxique élevés (~ 20%).</li> </ul>
Greffe allogénique standard	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de risque de contamination du greffon par des cellules malignes.</li> <li>• Possible effet « greffon contre myélome ».</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risques de complications imprévisible.</li> <li>• Limite d'âge (&lt; 55 ans).</li> <li>• Plus toxique et plus chère que l'autogreffe.</li> </ul>
Mini-greffe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moins toxique que l'allogreffe standard.</li> <li>• Conditionnement bien toléré.</li> <li>• Entraîne une réponse immune antimyéломateuse.</li> <li>• Mortalité initiale faible (1-3%).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de chimiothérapie antimyéломateuse.</li> <li>• Génère un risque important de réactions du greffon contre l'hôte.</li> <li>• Bénéfice réel inconnu.</li> </ul>
Greffe syngénique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de risque contamination du greffon par des cellules malignes.</li> <li>• Moins de risques que la greffe standard.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de réactions du greffon contre l'hôte.</li> <li>• Nécessite un jumeau de moins de 55 ans.</li> </ul>

## PLACE DE LA GREFFE ALLOGENIQUE

- Malgré les améliorations obtenues au cours des 20 dernières années, la greffe allogénique, même avec un donneur familial parfaitement compatible, reste une procédure risquée dans la prise en charge du myélome. La morbidité et la mortalité initiales sont élevées. Y compris dans les centres très spécialisés, la mortalité initiale reste de l'ordre de 15 à 20%.
- L'allogreffe présente deux avantages principaux par rapport à l'autogreffe : d'une part la non-contamination du greffon par des cellules myélomateuses, et d'autre part un effet « greffe contre myélome » maintenant parfaitement démontré. Malgré ces avantages indubitables, les survies prolongées restent rares. Le taux de rechute demeure élevé, de l'ordre de 7% par an. De plus les réactions du greffon contre l'hôte restent fréquentes et graves, mettant en jeu à la fois la qualité de vie, mais également le pronostic vital.
- L'effet « greffe contre myélome » peut être stimulé par l'utilisation d'injections de lymphocytes du donneur, avec un bénéfice clinique potentiel dans quelques études publiées.
- Plus récemment, l'intérêt des greffeurs s'est porté vers les greffes allogéniques à conditionnement non myélo-ablatif, ou « mini-greffes ». L'objectif primaire de ce type d'approche est d'induire un effet « greffe contre myélome » tout en évitant la toxicité liée au conditionnement. Les premiers résultats rapportés montrent une efficacité certaine de la procédure, mais au prix d'une toxicité qui demeure élevée, surtout sous la forme de réactions du greffon contre l'hôte, essentiellement chroniques, responsables d'une mortalité non négligeable. Par ailleurs, le devenir des patients à long terme reste inconnu. Une étude récente du groupe français IFM n'a pas montré de supériorité de cette procédure par rapport à un traitement par double autogreffe chez des patients à haut risque de rechute.

### Recommandations :

- Les allogreffes classiques avec conditionnement standard ne sont d'une manière générale pas indiquées en 1ère ligne du fait des risques toxiques.
- Les mini-greffes représentent une alternative prometteuse, mais qui nécessite d'être attentivement évaluée dans des essais cliniques.
- Les greffes syngéniques (à partir d'un donneur jumeau) représentent une option rare, mais qui permet de réduire significativement les risques toxiques.

## 3. IRRADIATION

L'irradiation est très efficace dans le myélome. Dans certains cas de lésions osseuses hyperalgiques, ou de compressions nerveuses, l'irradiation localisée est rapidement efficace. L'inconvénient de l'irradiation est le dommage causé aux cellules souches de la zone irradiée. De ce fait, les irradiations à champ large doivent être proscrites. D'une manière

générale, il faut favoriser les traitements systémiques, et réserver l'irradiation aux complications aiguës du myélome.

**Irradiation Corporelle Totale (ICT) :** Ce type d'approche peut être utilisé dans le cadre de conditionnement à la greffe de moelle. Cependant, une étude récente du groupe francophone IFM a montré que l'ICT n'apportait aucun bénéfice en terme de survie par rapport au melphalan 200 mg/m<sup>2</sup>, et entraînait une toxicité plus importante. De ce fait, l'ICT n'est plus utilisée aujourd'hui dans le traitement du myélome.

#### 4. TRAITEMENT D'ENTRETIEN

**Interféron alpha (IFN $\alpha$ ) :** Depuis une quinzaine d'années, de très nombreuses études ont évalué le rôle de l'IFN $\alpha$ , essentiellement comme traitement d'entretien d'une rémission induite par un traitement intensif. Les résultats sont très contradictoires, même si un léger bénéfice en terme de prolongation de rémission a été observé. Ce bénéfice est de l'ordre de 10-15% de prolongation de survie globale, et nécessite donc de grandes cohortes de patients pour être mis en évidence. De plus, ce gain de survie n'est probablement pas homogène, certains patients pouvant même être aggravés par ce traitement. Différents essais testent actuellement l'association d'IFN $\alpha$  avec d'autres molécules comme la dexaméthasone ou l'IL-2. D'une manière générale, l'IFN $\alpha$  a probablement une certaine efficacité dans le myélome, mais au prix d'une toxicité non négligeable, et chez certains patients seulement.

**Prednisone :** Le but d'un traitement d'entretien est de prolonger la survie, sans pour autant entraîner d'effet toxique important (cf IFN $\alpha$ ). La prednisone, administrée 3 fois par semaine à la dose de 50 mg, a une toxicité acceptable et semble prolonger la rémission et la survie. Il faut toutefois bien connaître les effets indésirables à long terme des corticoïdes au long cours.

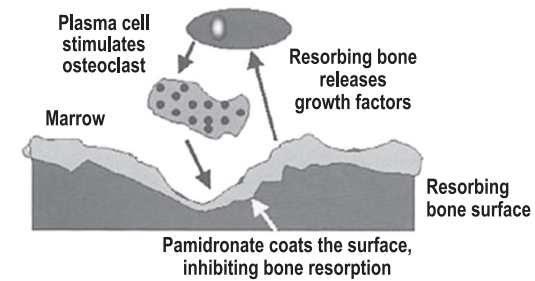
**Thalidomide :** Plusieurs études sont en cours testant l'intérêt du thalidomide pour entretenir la réponse induite par le traitement d'induction et l'intensification. Les premiers résultats sont encourageants, et demandent à être confirmés à plus long terme. Le problème essentiel de ce type d'approche est la neurotoxicité du thalidomide, tout particulièrement si l'on envisage un traitement au long cours.

#### 5. TRAITEMENT DE SUPPORT

**Erythropoïétine (EPO) :** L'EPO est une hormone naturelle, maintenant disponible sous forme recombinante (Aranesp<sup>®</sup>, Eprex<sup>®</sup>, Néorecormon<sup>®</sup>). Elle a pour effet de stimuler l'érythropoïèse. Les injections d'érythropoïétine peuvent avoir un effet bénéfique spectaculaire chez des patients anémiques, tant sur le taux d'Hb que sur l'état général du patient. Les causes de l'anémie dans le myélome étant multifactorielles, tous les patients n'en tirent cependant pas profit.

**Bisphosphonates :** Les bisphosphonates sont des molécules capables de se fixer sur les os endommagés des patients atteints de myélome.

FIGURE 5: HOW PAMIDRONATE WORKS



Cette fixation inhibe la résorption osseuse, participant par là même à la cicatrisation et à la réparation osseuse. Une étude randomisée utilisant le pamidronate (Aredia<sup>®</sup>) a montré que le produit bénéficiait tout particulièrement aux patients répondeurs au traitement spécifique du myélome. Les bisphosphonates sont actuellement indiqués comme traitement adjuvant chez les patients présentant des lésions osseuses (Figure 5). D'autres bisphosphonates peuvent être utilisés, ou sont en cours d'évaluation. Il faut toutefois peser les avantages et les inconvénients potentiels de ce traitement de support, tout particulièrement si l'on envisage un traitement de longue durée, tout particulièrement en entretien dans le cadre de la prévention de la survenue d'évènements osseux. Les bisphosphonates intra-veineux (Aredia<sup>®</sup>, Zometa<sup>®</sup>) ont une toxicité rénale qu'il est important de prendre en compte. Plus récemment, de rares cas de nécroses mandibulaires ont été rapportées, potentiellement imputables à l'utilisation de bisphosphonates au long cours. Ces nécroses sont dans la grande majorité des cas survenues après des traitements dentaires, qu'il convient donc d'appréhender avec le plus grand soin.

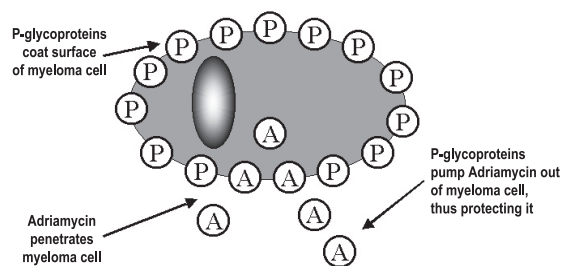
**Antibiotiques :** Les infections représentent un problème fréquent et récurrent dans le myélome, requérant une prise en charge prophylactique et curative adaptée. Le risque infectieux est multifactoriel, mais principalement lié à l'hypogammaglobulinémie, pouvant justifier l'administration de gammaglobulines prophylactiques chez certains patients. De même, l'administration de facteurs de croissance de type G-CSF peut être indiquée en cas de neutropénie.

#### 6. PRISE EN CHARGE DES PATIENTS RESISTANTS OU REFRACTAIRES

L'un des principaux problèmes à prendre en charge dans le myélome est la survenue d'une rechute, qui survient le plus souvent dans les 3 ans suivant le diagnostic. Même si celle-ci peut être retardée par certains traitements d'entretien (type IFN $\alpha$  ou prednisone), la rechute, pratiquement constante, nécessitera la mise en route d'une nouvelle chimiothérapie. Voici une vue générale des stratégies thérapeutiques les plus fréquemment utilisées à la rechute.

L'obtention d'une première rémission et la durée de cette dernière vont grandement dicter la prise en charge de la rechute. Une première rémis-

FIGURE 6: MDR MYELOMA CELL



sion relativement longue (> 1 an) peut justifier l'utilisation du même schéma thérapeutique à la rechute. A l'inverse, une rechute précoce (< 6 mois) justifiera l'utilisation d'un traitement alternatif. Ainsi, un patient traité initialement par VAD pourra recevoir différents types de traitements à la rechute. Celle-ci peut être liée à une résistance spécifique de type MDR (multi drug resistance), et certaines molécules « révertantes » peuvent être utilisées à la rechute (Figure 6). Plus fréquemment, on utilisera alors un traitement utilisant des molécules ayant un mécanisme d'action différent, telles le melphalan ou le thalidomide. Le traitement de la rechute doit réellement être un traitement « à la carte ». Ainsi, une rechute osseuse isolée peut bénéficier d'un traitement radiothérapeutique localisé. A l'inverse, une rechute plus généralisée justifiera d'un traitement systémique. Celui-ci dépendra de multiples facteurs, incluant le type de traitement initial, la disponibilité éventuelle d'un greffon congelé, l'âge du patient à la rechute,... Chez les patients les plus jeunes (< 65 ans), l'utilisation d'un traitement intensif doit être systématiquement discutée. La démonstration de l'efficacité du VELCADE® dans le traitement des rechutes ouvre encore l'éventail des possibilités thérapeutiques

Parallèlement à ces traitements spécifiques, les traitements supportifs ne doivent pas être négligés. En priorité doivent être discutés les traitements d'urgence tels que l'irradiation, la dialyse, les plasmaphèreses ou la chirurgie. De même, le contrôle de la douleur doit être un objectif per-

TABLEAU 12  
ESSAIS CLINIQUES

- |     |   |
|-----|---|
| I   | Essais préliminaires visant à évaluer la toxicité et la dose maximale tolérée.                                    |
| II  | Essais plus approfondis évaluant l'efficacité d'une molécule ou d'un schéma thérapeutique donnés à une dose fixe. |
| III | Comparaison du nouveau traitement au traitement de référence, afin d'évaluer son éventuelle supériorité.          |
| IV  | Réalisés après approbation par l'AFSAPS pour des études de coût/efficacité, ou de qualité de vie.                 |

manent et prioritaire, sachant que le traitement le plus efficace de celle-ci est souvent le contrôle de la maladie myélomateuse.

## 7. NOUVELLES THERAPEUTIQUES

La majorité des nouveaux agents thérapeutiques ne sont disponibles que dans le cadre d'essais thérapeutiques. La plupart des essais cliniques sont listés dans le Tableau 11. Toute une batterie de nouveaux agents sont actuellement testés, allant des produits de chimiothérapie classiques (comme le Doxil®) aux cytokines (comme l'IL-12), en passant par de nouveaux agents (comme le Revlimid® ou le trioxide d'arsenic), la thérapie génique ou des stratégies vaccinales. Beaucoup de ces essais sont ouverts en France dans certains centres spécialisés. Le Revlimid® est probablement le médicament en cours d'expertise le plus prometteur. Il appartient à la classe des IMiDs (médicaments immuno-modulateurs), et a été tout récemment testé dans un large essai de phase III international, montrant un taux de réponse tout à fait intéressant, en association à la dexaméthasone

## REFERENCES

### GENERAL:

- Mehta J, Singhal S, eds. *Myeloma*, Dunitz M. Taylor and Francis Group, 2002: ISBN 1-901865-50-9.
- Gahrton G, Durie BGM, Samson DM. *Multiple Myeloma and Related Disorders*. Oxford University Press 2004 ISBN: 0-89603-706-1.
- Berenson James R. *Biology and Management of Multiple Myeloma*. Humana Press. 2004 ISBN 0-89603-706-1.
- Bataille R, Harousseau JL. Multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 1997; 336: 1657-1664.

### HISTORY:

- Kyle RA. History of multiple myeloma. In: *Neoplastic Diseases of the Blood*, 3rd edition. (Wiernik PH, Canellos GP, Kyle RA, Schiffer CA, eds). New York: Churchill Livingstone, 1996.
- Kyle RA. History of multiple myeloma. In: *Neoplastic Diseases of the Blood*, 2nd edition. (Wiernik PH, Canellos GP, Kyle RA, Schiffer CA, eds). New York: Churchill Livingstone, 1991: 325-32.

### EPIDEMIOLOGY:

- Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 23-47.
- Schwartz GG. Multiple myeloma: clusters, clues, and dioxins. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1997; 6: 49-56.
- Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr. (eds). *Cancer Epidemiology and Prevention*, 2nd edn. New York: Oxford University Press; 1996: 946-970.
- Herrington LJ, Weiss NS, Olshan AF. The epidemiology of myeloma. In: *Myeloma Biology and Management* (Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA eds.). Oxford, England, Oxford University Press: 1995: 127-168.

### BONE DISEASE:

- Markowitz GS, Appel GB, Fine PL, Fenves AZ, Loon NR, Jagannath S et al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J AM Soc Nephrol* 2001; 12: 1164-1172.

- Rosen LS, Gordon D, Antonio BS, *et al.* Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase II, double blind, comparative trial. *Cancer J* 2001; 7: 377-387.
- Major P, *et al.* Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomised, controlled clinical trials. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19: 558-67.
- Berenson J, *et al.* Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma reduces skeletal events. *Journal of Clinical Oncology* 1998; 16: 593-602.
- McCloskey EV, *et al.* A randomised trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1998; 100: 317-25.
- Mundy GR, Yoneda T. Bisphosphonates as anticancer drugs. *New England Journal of Medicine* 1998; 339: 398-400.
- Berenson J, *et al.* Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 1996; 334: 488-493.
- Bataille R, *et al.* Mechanism of bone destruction in multiple myeloma. The importance of an unbalanced process in determining the severity of lytic bone disease. *Journal of Clinical Oncology* 1989; 7: 1909.
- Durie BGM, Salmon SE, Mundy GR. Relation to osteoclast activating factor production to extent of bone disease in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1981; 47: 21-26.

#### CHROMOSOMES:

- Konigsberg R, Zojer N, Ackermann J, *et al.* Predictive role of interphase cytogenetics for survival of patients with multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2000; 18: 804-812.
- Durie BGM, *et al.* Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma. *Epidemiology and Biology of Multiple Myeloma*. New York: Springer-Verlag, 1991: 137-41.

#### MGUS AND ASYMPTOMATIC MYELOMA:

- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *New England Journal of Medicine*. 2002; 346: 564-569.
- Weber DM, *et al.* Prognostic features of asymptomatic multiple myeloma. *British Journal of Haematology*. 1997; 97: 810-4.
- Kyle RA, Greipp PR. Smoldering multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 1980; 302: 1347-49.

#### STAGING AND PROGNOSTIC FACTORS:

- Jacobson J, Hussein M, Barlogie B, Durie BGM, Crowley J. A new staging system for multiple myeloma patients based on the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. *Br J Haematol* 2003; 122: 441-450
- Greipp RR, San Miguel JF, Fonesca R, Avet-Loiseau H, Jacobson JL, Durie BGM. Development of an International Prognostic Index (IPI) for myeloma: report of the International Myeloma Working Group. *Haematol J* 2003; 4 (suppl.1): p 7.1, S43-S44.
- Facon T, *et al.* Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum  $\beta_2$ -microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy. *Blood* 2001; 97: 1566-71.
- Zojer N, *et al.* Deletion of 13q14 remains an independent prognostic variable in multiple myeloma despite its frequent detection by interphase fluorescence in situ hybridization. *Blood* 2001; 95: 1925-30.
- Bataille R, Boccadoro M, Klein B, *et al.* C-reactive protein and  $\beta_2$ -microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood*. 1992; 80: 733-7.
- Durie BGM, Stock-Novack D, Salmon SE, *et al.* Prognostic value of pre-treatment serum  $\beta_2$  microglobulin in myeloma: a Southwest Oncology Group study. *Blood* 1990; 75: 823-30.
- Greipp PR, *et al.* Value of  $\beta_2$ -microglobulin level and plasma cell labeling indices as prognostic factors in patients with newly diagnosed myeloma. *Blood* 1988; 72: 219-23.
- Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 1975; 36: 842-54.

#### CHEMOTHERAPY & RADIATION TREATMENT:

- Durie BGM, Kyle RA, Belch A, Bensinger *et al.* Myeloma management guidelines, a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *The Hematology Journal* 2003; 4:379-398.
- Durie BGM, Jacobson J, Barlogie B, Crowley J. Magnitude of Response with Myeloma Frontline Therapy Does Not Predict Outcome: Importance of Time to Progression in Southwest Oncology Group Chemotherapy Trials. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22:1857-1863.
- Kumar A, Loughran MA, Durie BGM, *et al.* Management of multiple myeloma: a systematic review and critical appraisal of published studies. *Lancet Oncology* 2003; 4: 293-304.
- Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *Journal of Clinical Oncology* 1998; 16: 3832-42.
- Alexanian R, *et al.* Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood* 1992; 80: 887-90.
- MacLennan ICM, *et al.*, for the MRC Working Party on Leukaemia in Adults. Combined chemotherapy with ABCM versus melphalan for treatment of myelomatosis. *Lancet* 1992; 339: 200-5.
- Alexanian R, Barlogie B, Tucker S. VAD-based regimens as primary treatment for myeloma. *American Journal of Hematology* 1990; 33: 86-9.
- Alexanian R, *et al.* Treatment for multiple myeloma: combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *Journal of the American Medical Association* 1969; 208: 1680-5.

#### REFRACTORY DISEASE:

- Richardson P, Barlogie B, Berenson J, *et al.* A phase II multicenter study of the protease inhibitor bortezomib (VELCADE® formerly PS-341) in multiple myeloma patients (pts) with relapsed/refractory disease. *New England Journal of Medicine* 2003; 348:2609-2617.
- Alexanian R, Dimopoulos M. The treatment of multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 1994; 330: 484-9.
- Buzaid AC, Durie BGM. Management of refractory myeloma - a review. *Journal of Clinical Oncology* 1988; 6: 889-905.

#### CYTOKINES AND SIGNAL TRANSDUCTION:

- Hideshima T, Bergsagel PL, Kuehl WM *et al.* Advances in biology of multiple myeloma: clinical applications. *Blood* 2004; 104:607-618.
- Bladé J, Estve J. Viewpoint on the impact of interferon in the treatment of multiple myeloma: benefit for a small proportion of patients? *Med Oncology* 200; 77-84.
- Mandelli F, *et al.* Maintenance treatment with alpha 2b recombinant interferon significantly improves response and survival duration in multiple myeloma patients responding to conventional induction chemotherapy. Results of an Italian randomized study. *New England Journal of Medicine* 1990; 322: 1430.
- Ludwig H, Fritz E, Kotzmann H, *et al.* Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 1990; 322: 1693-9.
- Musto P, *et al.* Clinical results of recombinant erythropoietin in transfusion-dependent patients with refractory multiple myeloma: role of cytokines and monitoring of erythropoiesis. *European Journal of Haematology* 1997; 58: 314-19.

#### AUTOLOGOUS TRANSPLANT:

- Bensinger WI. The Role of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Treatment of Multiple Myeloma. *Journal of National Comprehensive Cancer Network* 2004; 2: 371-378.
- Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, *et al.* Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: a case-control study. *Blood* 2004; 103: 3960-3963.
- Martinelli G, Terragna C, Zamagni E, *et al.* Molecular remission after allogeneic or autologous transplantation of hematopoietic stem cells for multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18: 2273-81.
- Desikan KR, Barlogie B, Sawyer J, *et al.* Results of high-dose therapy for 100 patients with multiple myeloma: durable complete remissions and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities. *Blood* 2000; 95: 4008-4010.

- Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, *et al.* Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 1999; 93: 55-65.
- Cunningham D, *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: 495-502.
- Mehta J, Powles RL. Autologous blood and marrow transplantation. In: *Leukaemia and Associated Diseases*. (Whittaker JA, Holmes JA, eds). Oxford: Blackwell Science, 1998; 455-81.
- Feraud JP, Ravaud P, Chevert S, *et al.* High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: upfront or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood* 1998; 92: 3131-3136.
- Attal M, Harousseau JL, Stoppa A-M, *et al.* A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 1996; 335: 91-97.
- Gore ME, Viner C, Meldrum M. Intensive treatment of multiple myeloma and criteria for complete remission. *Lancet* 1989; 14:879-882.
- McElwain TJ, Powles RL. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet* 1983; 2: 822-824.

#### SYNGENEIC AND ALLOGENEIC TRANSPLANT:

- Maloney DG, Sahebi F, Stockerl-Goldstein KE, *et al.* Combining an allogeneic graft-vs-myeloma effect with high-dose autologous stem cell rescue in the treatment of multiple myeloma [abstract]. *Blood* 2001; 98 (11. pt 1): 435a Abstract 2063.
- Gahrton G, *et al.* Progress in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25 (suppl. 1): S54.
- Bensinger WI, Buckner CD, Anasetti C, *et al.* Allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma: an analysis of risk factors on outcome. *Blood* 1996; 88: 2787-2793.
- Bensinger WI, Demirel T, Buckner CD, *et al.* Syngeneic marrow transplantation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18: 527-31.
- Durie BGM, Gale RP, Horowitz MM. Allogeneic and twin transplants for multiple myeloma: an IBMTR analysis. *Multiple myeloma. From biology to therapy. Current concepts*. INSERM, Mulhouse, 24-26 October, 1994 (abstract).
- Samson D. The current position of allogeneic and autologous BMT in multiple myeloma. *Leukemia and Lymphoma* 1992; 7: 33.
- Gahrton G, *et al.* Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1996; 92:251-254

#### SUPPORTIVE CARE:

- Ludwig H, Fritz E, Kotsmann H, *et al.* Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 1990; 233:1693-1699
- Osterborg A, Boogaerts MA, Cimino R, *et al.* Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma—a randomized multicenter study. *Blood* 1996; 87:2675-2682.
- Oken M, Pomeroy C, Weisdorf D, *et al.* Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma. *American Journal of Medicine*. 1996; 100: 624-28.
- Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematology*. 1995; 32: 45-59.
- Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, *et al.* Randomized trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. *Lancet*. 1994; 343: 1059-1063.
- Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, *et al.* Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis and chemotherapy. *Arch Internal Medicine*. 1990; 150: 863-69

#### NEW THERAPIES:

- Bruno B, Rotta M, Giaccone L, *et al.* New drugs for treatment of multiple myeloma *Lancet Oncology* 2004; 5(July) 1-16.

- Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, *et al.* Phase II study of the proteasome inhibitor PS-341 in multiple myeloma patients with relapsed/refractory disease. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 11a.
- Richardson P, Schlossman RL, Hideshima F, *et al.* A Phase I study of oral CC5013, an immunomodulatory thalidomide (Thal) derivative, in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2001; 98: 775a.
- Hussein MA, Mason J, Ravandi F, Rifkin R. A phase II clinical study of arsenic trioxide (ATO) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma; a preliminary report. *Blood* 2001; 98: 378a.
- Thomas D, Cortes J, O'Brian SM, *et al.* R115777, a farnesyl transferase inhibitor (FTI), has significant anti-leukaemia activity in patients with chronic myeloid leukaemia (CML). *Blood* 2001; 98: 727a.
- Barlogie B, Desikan KR, Eddelman P, *et al.* Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood* 2001; 32: 45-59.

