

## اثر بخشی و عوارض درمان نگهدارنده با داروی تالیدومید پس از پیوند سلول بنیادی در بیماران مبتلا به مالتیپل میلوما

اردشیر قوام زاده (MD)<sup>۱</sup>، کامران علی مقدم (MD)<sup>۲</sup>، محمد تقه الاسلامی (MD)<sup>۳</sup>، فاطمه روزبه (MD)<sup>۴</sup>

- ۱- گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی تهران
- ۲- گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز
- ۳- گروه عغونی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

دریافت: ۹۲/۷/۲۷، اصلاح: ۹۲/۸/۱۵، پذیرش: ۹۲/۱۲/۱۵

### خلاصه

**سابقه و هدف:** داروهای متعددی به عنوان درمان نگهدارنده پس از پیوند مورد بررسی قرار گرفته اند اما استفاده از درمانهای نگهدارنده جهت از بین بردن بقایای بیماری مورد تایید همگانی نمی باشد. لذا این مطالعه با هدف اثر بخشی و عوارض درمان نگهدارنده با داروی تالیدومید پس از پیوند سلول بنیادی در بیماران مبتلا به مالتیپل میلوما انجام شده است.

**مواد و روشهای:** مطالعه بر چسب دار حاضر به صورت تصادفی بر روی ۷۳ بیمار مبتلا به بیماری مولتیپل میلوما بعد از پیوند سلولهای بنیادی که دارای بهبودی مغز استخوان قابل قبول بودند انجام شد. ۳۵ بیمار در گروه تالیدومید و ۳۷ بیمار در گروه کنترل قرار گرفتند. در گروه مورد، تالیدومید با دوز ۱۰۰ میلی گرم روزانه شروع شده در تمام بیماران جهت پروفیلاکسی از کوتريموسکازول و آسيكلوویر استفاده شد. میزان بقا و عوارض در دو گروه مورد مقایسه قرار گرفت.

**یافته ها:** میانه سنی در گروه تالیدومید ۵۲ سال و در گروه کنترل ۵۵ سال بود. میزان بقا بدون پیشرفت بیماری ۲ ساله در گروه تالیدومید  $10\pm 4\%$  و در گروه کنترل برابر  $19\pm 10\%$  بود ( $P=0.91$ ). میزان بقا کلی ۲ ساله در گروه تالیدومید  $82\pm 9\%$  و در گروه کنترل برابر  $70\pm 10\%$  بود ( $P=0.22$ ). در مجموع ۴۰ درصد بیماران دچار عوارض مرتبط با مصرف تالیدومید شدند که شایعترین آنها نوروباتی حسی و حرکتی و DVT بودند.

**نتیجه گیری:** نتایج حاکی از مفید نبودن استفاده از تالیدومید بعد از پیوند سلولهای بنیادی می باشد. با توجه به عوارض تالیدومید بهتر است استفاده از این دارو تنها در بیماران با خطر بالا استفاده شود.

**واژه های کلیدی:** مولتیپل میلوما، پیوند سلولهای بنیادی، تالیدومید.

### مقدمه

عود خواهد کرد (۲). لذا جهت افزایش طول دوره پسرفت کامل (complete remission) و پسرفت نسیی (partial remission) بیماران پس از پیوند، انجام مداخلات دیگری از جمله درمان نگهدارنده (maintenance Therapy) (مورد توجه می باشد) (۳). داروهای متعددی از جمله کورتیکواستروئیدها، بورتومید، تالیدومید، پومالیدومید و کارفیلزومید به عنوان درمان نگهدارنده پس از پیوند مورد بررسی قرار گرفته اند (۴-۷). در این میان تالیدومید به عنوان تعديل کننده سیستم ایمنی (immunomodulator) تأثیر شگرفی را در افزایش میزان بقا کلی (Disease-free survival) و بقا بدون بیماری (overall survival)

بروز مولتیپل میلوما، ۴ نفر در هر ۱۰۰۰۰ نفر می باشد که در سرتاسر جهان تقریباً یکسان است. بروز بیماری در مردان انکدی بیشتر از زنان و در سیاهپستان تقریباً دو برابر سفیدپستان است. علی رغم ابداع روشهای درمانی و داروهای متعدد، همچنان شیمی درمانی با دوز بالا و پیوند سلولهای بنیادی (آلوزن و اتلولوگ) بهترین انتخاب درمانی در بیماران محسوب می شود. مطالعات متعددی افزایش میزان بقا کلی (overall survival) و مدت بقا بدون بیماری (Disease-free survival) را مداخلات این روش های درمانی اثبات نموده اند (۱). با این وجود پیوند سلولهای بنیادی (ScT) درمان قطعی برای مولتیپل میلوما محسوب نمی شود و عموماً بیماری مدت زمانی پس از پیوند

□ این مقاله حاصل پایان نامه محمد تقه الاسلامی دستیار فوق تخصصی هماتولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران می باشد.

\* مسئول مقاله: دکتر محمد تقه الاسلامی

آدرس: اهواز: بیمارستان شفا، تلفن: ۰۶۱۱-۳۷۴۳۲۸۸.

ایزوله در طول زمان بستره در بخش پیوند به سر می برند و از رژیم های معمول تزریق خون و پلاکت در صورت نیاز استفاده می کرند. زمان گرفتن پیوند نوتوفیل و پلاکت، داشتن ANC بیشتر از  $1/\text{۵۰} \times ۱۰^9$  و PLT بیشتر از  $1/\text{۲۰} \times ۱۰^9$  برای ۳ روز پیاپی می باشد به طوری که بیمار نیازی به ترانسفوزیون پلاکت نداشته باشد.

در مجموع ۷۳ بیمار برای ورود به مطالعه بررسی شدند. ۳۵ بیمار در گروه تالیدوماید و ۳۸ بیمار در گروه کنترل قرار گرفتند. از ۳۵ بیمار گروه تالیدوماید ۲۳ بیمار (۶۶٪) درمان را ادامه دادند و ۱۲ بیمار (۴۴٪) بدیل عدم تحمل دارو و یا دلایل دیگر به گروه کنترل منتقل شدند. از ۳۸ بیمار گروه کنترل ۳۶ بیمار (۹۵٪) در گروه کنترل باقی ماندند و ۲ بیمار (۵٪) به گروه تالیدوماید منتقل شدند. آنالیز داده ها هم بر اساس پروتکل و هم بر اساس "intention to treat / ITT" انجام شد و در مواردی که تفاوتی بین گروه ها وجود نداشت نتایج آنالیز "intention to treat / ITT" گزارش شده است. برای توصیف اندازه های کیفی از فراوانی و درصد و برای اندازه های کمی از میانه و دامنه تغییرات استفاده شد. جهت برآورد احتمال بقاء کلی و عاری از بیماری، میانه زمان گرفتن پیوند نوتوفیل و پلاکت و همچنین نمودارهای مربوطه از برآورد و نمودار کاپلان مایر استفاده شد. مقایسه بقاء عاری از بیماری در دو گروه نیز با استفاده از آماره آزمون log-rank گزارش شده است.

### یافته ها

میانه سن در گروه تالیدوماید ۵۲ سال (حداقل ۳۳ و حداکثر ۶۷ سال) بود که ۱۴ نفر مرد و ۲۱ نفر زن بودند. میانه سن گروه کنترل ۵۵ سال (حداقل ۳۵ و حداکثر ۶۸ سال) بود که ۱۷ نفر مرد و ۲۱ نفر زن بودند. مقدار سلول تزریق شده WBC در حین پیوند در دو گروه در جدول ۱ آورده شده است. میانه زمان engraftment در گروه تالیدوماید ۱۰ روز و گروه مقایسه ۱۱ روز بود ( $p=0.39$ ) و میانه زمان PLT engraftment در گروه تالیدوماید ۱۳ روز و گروه مقایسه ۱۴ روز بود ( $P=0.08$ ). میانه شروع تالیدوماید بعد از پیوند ۱/۵ ماه بود. (حداقل ۰/۵ و حداکثر ۷/۸ ماه) و میانه مدت مصرف تالیدوماید بعد از پیوند ۱۳/۲ ماه بوده است (حداقل ۲ و حداکثر ۲۲/۳ ماه).

جدول ۱. مقدار سلول تزریق شده در دو گروه

تالیدومید	گروه کنترل	میانه (حداقل-حداکثر)
شاخص سلولی (۳۵ نفر)	شاخص سلولی (۳۸ نفر)	
(۵/۴-۲۷)(۱۱/۵۵)	(۴/۹-۲۶/۸)(۱۲/۶۵)	WBC $\times 10^8$
(۴/۲-۱۷/۸)(۷/۷)	(۲/۴-۲۳)(۸/۱)	MNC $\times 10^8$
(۰/۲-۶/۳)(۱/۵)	(۰/۳-۷)(۱/۵)	CD34 $\times 10^6$
		میانه (حداقل-حداکثر)

میزان بقاء کلی یک ساله در گروه تالیدوماید  $۹۴/۲ \pm ۰/۰۴$  درصد و در گروه کنترل  $۹۷/۱ \pm ۰/۰۳$  درصد بود و میزان بقاء کلی دو ساله در گروه تالیدوماید

survival بیماران نشان داده است (۸). اگرچه در چندین مطالعه سودمندی این دارو در بیماران پیوندی اثبات شده ولی به دلیل وجود عوارض شایعه مانند بیوست، راش پوستی، خواب آلودگی و نوروباتی و عوارض غیر شایع ولی خطناک چون نوتروپینی و ترومبوزهای وریدهای عمقی (DVT) استفاده از آن به عنوان درمان نگهدارنده پس از پیوند مورد اختلاف نظر است در بیماران مالتیپل میلوما در صورت عود یا پیشرفت بیماری پس از پیوند تالیدومید شروع می شود (۳). هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر بخشنده تالیدومید در میزان بقا کلی (overall survival) و میزان بقا بدون پیشرفت بیماری (Progression-free survival) در مقایسه با گروه کنترل می باشد.

### مواد و روشها

در این مطالعه برچسب دار (open label) بیماران مبتلا به مولتیپل میلوما که تحت پیوند اتولوگ سلولهای بنیادی قرار گرفته بودند و به کلینیک پیوند سلولهای بنیادی بیمارستان شریعتی مراجعه کردند، انجام شد. پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران، از کلیه بیماران قبل از ورود به مطالعه رضایت نامه آگاهانه گرفته شد. بیماران چنانچه واحد میمارهای ورود به مطالعه بودند به طور تصادفی به دو گروه مورد (دریافت کننده تالیدوماید) و کنترل تقسیم شدند. در گروه مورد، تالیدومید با دوز ۱۰۰ میلی گرم روزانه شروع شده و دو گروه پی گیری شدند. بیمارانی که تحت پیوند اتولوگ سلولهای بنیادی قرار گرفته و بهبودی مغز استخوان قابل قبول بعد از پیوند داشتند، وارد مطالعه شدند. چنانچه بیماران در بد و ورود به مطالعه، دارای سابقه ترومبوز وریدی (با یا بدون ارتباط با مصرف قبلی تالیدومید) و همچنین سابقه بروز نوتروپینی، نوروباتی حرکتی و یا حوادث ایسکمیک (در ارتباط با مصرف قبلی تالیدومید) بودند و به طور تصادفی در گروه مورد قرار گرفته بودند، از گروه مورد خارج شده و وارد گروه کنترل می شدند. علاوه بر این در صورت بروز هر یک از عوارض ذکر شده در طی دوره پیگیری، در هر یک از بیماران گروه مورد، این افراد از گروه مورد خارج شده و در گروه کنترل پیگیری شدند. در نهایت میزان بقاء کلی و میزان بقاء بدون پیشرفت بیماری در هر یک از دو گروه مورد و کنترل تعیین شده و اثر بخشنده دارو با مقایسه دو گروه از نظر OS (احتمال بقاء عاری از زمان پیوند تا زمان مرگ ناشی از هر علت است) و DFS (احتمال بقاء عاری از بیماری است که از زمان پیوند تا زمان برگشت بیماری یا مرگ ناشی از هر علت می باشد)، بررسی شد.

رژیم آماده سازی پیوند بر اساس پروتکل مرکز استفاده شد که شامل ملforallan ۲۰۰ میلی گرم به ازای هر متر مربع از سطح بدن میباشد. در تمام بیماران جهت پروفیلاکسی عفونت PCP و VZV از کوتريموکسازول و آسیکلولوپیر استفاده شد. در ۱۰ روز اول بعد از پیوند و ۵ روز قبل از پیوند جهت جلوگیری از هپیرواپریسمی ناشی از تخریب بافت خون ساز آلوپورنیول به میزان ۲۰۰-۳۰۰ mg روزانه تجویز شد. در صورت وجود تب و نوتروپینی از آنتی بیوتیک وریدی ایمپینم، وانکومایسین و آمفوتیریسین B استفاده شد. در صورت وجود تب و علائم فعل شدن CMV که با بررسی PP65 بیش از  $3/50000$  تائید می شد از گان سیکلولوپیر وریدی به میزان  $10\text{ mg/kg}$  در ۲ دوز منقسم به مدت ۱۴ تا ۱۹ روز استفاده شد. وجود GVHD حاد و  $\geq 1/50000$  هم PP65 اندیکاسیون درمان CMV preemptive عفونت به بیماران در اتاق

بیماران، نوروپاتی حرکتی در ۱۲٪ بیماران، حادث ایسکمی در ۴٪ بیماران و سایر عوارض در ۸٪ بیماران مشاهده شد.

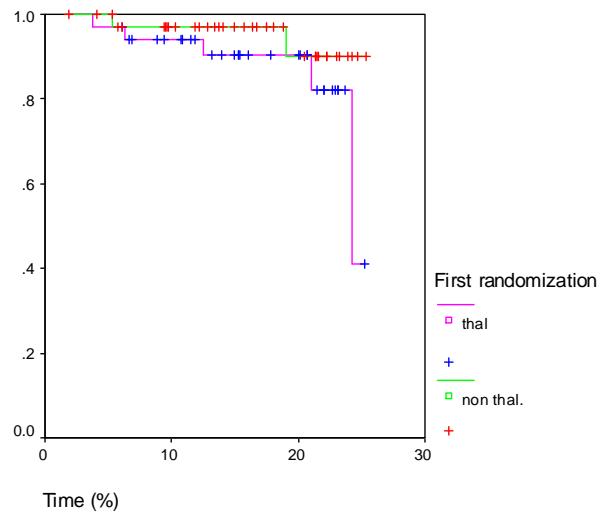
## بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه اختلاف معنی دار آماری بین دو گروه دریافت کننده و غیر دریافت کننده درمان نگهدارنده تالیدوماید پس از پیوند سلولهای بنیادی به لحاظ PFS و EFS، OS و PFS چه در پیگیری یک ساله و چه در پیگیری دو ساله وجود ندارد. در مطالعه کارآزمایی بالینی IFM که توسط Attal و همکاران انجام شده بود میزان بقای بدون بیماری سه ساله و میزان بقای چهار ساله در گروه دریافت کننده تالیدوماید به صورت معنی داری از گروه دریافت کننده پامیدرونیت بالاتر بود. بر اساس یافته های این مطالعه تالیدوماید بعنوان داروی نگهدارنده در بیماران مولتیپل میلوما موثر می باشد (۱).

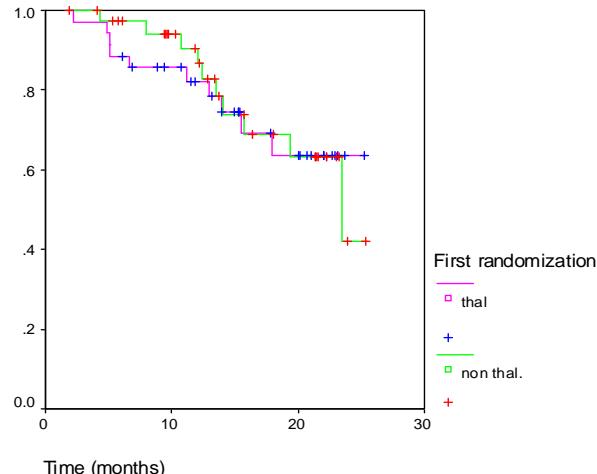
مطالعه ای در استرالیا به منظور بررسی اثر درمان نگهدارنده با تالیدوماید و پردنیزولون در مقایسه با پردنیزولون به تنها یابی بعد از پیوند اтолوگ انجام گرفت. نتایج نشان داد که میزان بقاء بدون پیشرفت بیماری (PFS) سه ساله در دو گروه و میزان بقاء کلی (OS) در دو گروه اختلاف معنی داری داشت و تفاوتی در بقا در دو گروه بعد از عود بیماری مشاهده نشد (۲). مطالعه کارآزمایی بالینی توسط Total و همکاران در دانشگاه Arkansas Barlogie انجام شد (۳) و نتایج نهایی آن در سال ۲۰۰۶ (Therapy II) و نتایج آن ابتدا در سال ۲۰۰۶ (۹) و نتایج نهایی آن در سال ۲۰۰۸ (۱۰) منتشر شد. در گزارش اول با میانه پیگیری ۴۲ ماه میزان پاسخ کامل و میزان بقای بدون حداثه در گروه تالیدوماید نسبت به گروه کنترل بالاتر بود. هرچند بر اساس یافته های اولیه این مطالعه افزودن تالیدوماید به درمان بعد از پیوند tandem بیماران مولتیپل میلوما تازه تشخیص داده شده موجب افزایش بقا نشد. با ادامه پیگیری بعد از میانه ۷۲ ماه منحنی های بقاء ۵ سال بعد از شروع درمان به نفع گروه تالیدوماید بود بر اساس یافته های این مطالعه تالیدوماید خطر مرگ را به طور معنی داری تا ۴۱٪ در بیماران با ناهنجاری های سایتوژنتیک کاهش میدهد. در کارآزمایی بالینی Abdelkefi و همکاران در گروه مولتیپل میلومای Tunisian (۱۱) تعداد ۱۹۵ بیمار به دو گروه تصادفی تقسیم شدند. در گروه اول ۹۷ بیمار تحت پیوند tandem قرار گرفتند و در گروه دوم ۹۸ بیمار بعد از یک پیوند اтолوگ تحت درمان نگه دارنده با تالیدوماید با دوز ۱۰۰ میلی گرم به مدت ۶ ماه قرار گرفتند. بعد از میانه ۳۳ ماه پیگیری میزان بقای کلی ۳ ساله در گروه اول ۶۵٪ و در گروه دوم ۸۵٪ بود که از نظر آماری معنی دار بود.

بر اساس یافته های این مطالعه درمان نگه دارنده با تالیدوماید بعد از پیوند اтолوگ سلولهای بنیادی استراتئی ارجح برای درمان این بیماران می باشد. در یک مطالعه فاز II برای بررسی میزان تحمل پذیری و اثر بخشی درمان نگهدارنده تالیدوماید به دنبال پیوند اтолوگ سلول بنیادی، ۲۹ بیمار مبتلا به مالتیپل میلوما بررسی شدند. در این مطالعه ۶ تا ۱۰ هفته بعد از پیوند، درمان نگهدارنده تالیدوماید به صورت ۵۰ میلی گرم در روز شروع شد. ظرف ۶ ماه، بیمار ۱۳٪ (۴۵٪) وارد مرحله پس رفت کامل یا تقریباً کامل (*immunofixation*) مثبت بدون وجود شواهدی دال بر بیماری شدند. میزان بقای کلی در مدت ۲ سال ۸۳٪ و میزان بقای بدون پیشرفت بیماری (Progression-free survival) ۴۹٪ بود. این مطالعه نشان داد که درمان نگهدارنده با تالیدوماید پس از پیوند اтолوگ سلول

۸۲٪/۰.۰۹ درصد و در گروه کنترل ۹۰٪/۰.۰۷ درصد بود. مقایسه میزان بقای کلی در دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود (نمودار ۱) میزان بقای بدون پیشرفت بیماری (PFS) یک ساله در گروه تالیدوماید ۸۲٪/۰.۰۷ درصد و در گروه کنترل ۹۰٪/۰.۰۵ درصد بود و میزان بقای بدون پیشرفت بیماری (PFS) دو ساله در گروه تالیدوماید ۶۳٪/۰.۰۱ درصد و در گروه کنترل ۴۲٪/۰.۰۱ درصد بود (P=۰.۹۱). مقایسه میزان بقای بدون پیشرفت بیماری (PFS) در دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود (نمودار ۲).



شکل ۱. میزان بقای کلی بیماری در دو گروه دریافت کننده تالیدوماید و گروه کنترل



شکل ۲. بقای بدون پیشرفت PFS در دو گروه دریافت کننده تالیدوماید و گروه کنترل

میزان بقای بدون رخ داد (EFS) بیماری یک ساله در گروه تالیدوماید رخ داد ۸۲٪/۰.۰۷ درصد و در گروه کنترل ۹۰٪/۰.۰۵ درصد بود و میزان بقای بدون رخ داد (EFS) دو ساله در گروه تالیدوماید ۵۵٪/۰.۱۱ درصد و در گروه کنترل ۴۲٪/۰.۱۹ درصد بود. مقایسه میزان بقای بدون رخ داد (EFS) در دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود. به طور کلی در ۴۰٪ بیماران گروه تالیدوماید عوارض جانبی ایجاد شد که شامل DVT در ۴٪ بیماران، نوروپاتی حسی در ۱۲٪

از درمان نگهدارنده تالیدومید پس از پیوند سلولهای بنیادی مشاهده نشده است. از محدودیتهای عمدۀ مطالعه حاضر عدم تصادفی سازی بیماران هر دو گروه مورد و کنترل به لحاظ انجام پیوند به صورت بسترهای (Inpatient) و یا سرپایی (Outpatient) می‌باشد. همچنین تصادفی سازی به لحاظ دریافت یا عدم دریافت تالیدومید قبل از انجام پیوند اتو لوگ سلولهای بنیادی توسط بیماران انجام شده است. کم بودن حجم نمونه، کوتاه بودن زمان پیگیری بیماران و همچنین عدم طراحی مطالعه به صورت Blinded از جمله محدودیتهای این مطالعه به شمار می‌برد. بدیهی است در صورت طراحی مطالعه با حجم نمونه بیشتر و پیگیری طولانی تر نتایج به دست آمده از اعتبار آماری بیشتری برخوردار خواهد بود.

نتایج حاکی از مفید نبودن استفاده از تالیدومید بعد از پیوند سلولهای بنیادی می‌باشد. با توجه به عوارض تالیدومید بهتر است استفاده از این دارو تنها در موارد بیماران با خطر بالا باشد.

### تقدیر و تشکر

بدینوسیله از پرستاران بخش پیوند بیمارستان شریعتی بخاطر کمک در جمع آوری اطلاعات، تقدیر و تشکر می‌گردد.

بنیادی مفید می‌باشد (۱۲). مطالعات اخیر و بخصوص مطالعه متأثالتیز انجام شده توسط Ye و Mc Carthy و همکاران نشان داد استفاده از تالیدومید به تهایی یا در ترکیب با داروهایی نظریه کورتیکواسترونئید‌ها سبب افزایش OS بیماران مبتلا به مالیل میلوما خواهد شد (۱۳ و ۱۴).

در مطالعه حاضر با حجم نمونه کمتر و میانه پیگیری کوتاه تر میزان بقای کلی مشابه مطالعات IFM (۱)، Tunisian (۲) و Astralian (۱۱) به دست آمده است. اگر چه میزان بقای کلی به دست آمده در مطالعه ما بیشتر از آن چیزی است که در مطالعه Total therapy II که توسط گروه دانشگاه Arkansas به دست آمده باشد (۹)، میباشد ولی با حجم نمونه و میانه پیگیری قابل توجه انجام شده است (۹)، میباشد ولی EFS در دو مطالعه برابری میکند. از سوی دیگر PFS در مطالعه حاضر کمتر از مطالعه Tunisian (۱۱) و به میزان قابل توجهی بیشتر از دو مطالعه IFM (۱)، Astralian (۲) و Tunisian (۱۱) است. به لحاظ آماری سه مطالعه Astralian (۲) برخلاف مطالعه حاضر نتایج میزان بقای کلی اختلاف معنی داری در بین دو گروه دریافت کننده و غیر دریافت کننده درمان نگهدارنده تالیدومید پس از پیوند سلولهای بنیادی نشان میدهد. ولی این نکته قابل توجه است که در مطالعه Total therapy II (۹) که بیشترین حجم نمونه و میانه پیگیری را در برداشته است نیز اختلاف معنی داری به لحاظ استفاده

## Efficacy and Side Effects of Maintenance Therapy with Thalidomide following Stem Cell Transplantation in Patients with Multiple Myeloma

**A. Ghavamzadeh (MD)<sup>1</sup>, K. Alimoghadam (MD)<sup>1</sup>, M. Seghatoleslami (MD)<sup>2\*</sup>, F. Roozbeh (MD)<sup>3</sup>**

1. Department of Internal Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Department of Internal Medicine, Ahwaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahwaz, Iran
3. Department of Infectious disease, Ahwaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahwaz, Iran

**J Babol Univ Med Sci; 16(7); Jul 2014; pp: 23-28**

**Received: Oct 19<sup>th</sup> 2013, Revised: Nov 6<sup>th</sup> 2013, Accepted: Mar 6<sup>th</sup> 2014.**

### **ABSTRACT**

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** Various drugs used as maintenance therapy following transplantation have been assessed. Therefore the use of maintenance therapy to eliminate residual malignant cells is controversial yet. So, the aim of this study was to evaluate the efficacy and side effects of maintenance therapy with thalidomide following stem cell transplantation in patients with multiple myeloma.

**METHODS:** The open label trial was randomly performed on 73 patients with multiple myeloma who underwent Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (ASCT) with acceptable marrow recovery. Thirty-five patients assigned to thalidomide group and received 100 mg/day thalidomide after ASCT and 37 patients assigned to non-thalidomide group. All patients received acyclovir and cotrimoxazole for prophylaxis. Survival rate and complications were compared in two groups.

**FINDINGS:** Median age in thalidomide group was 52 years and in non-thalidomide group was 55 years. Twenty three (66%) patients in thalidomide group and 36(95%) patients in non-thalidomide group continued initial treatment. The median duration of thalidomide consumption was 13.2 months. The 2-year progression free survival rate was  $63.4\% \pm 0.10$  for thalidomide group and  $42.1\% \pm 0.19$  for non-thalidomide group ( $p=0.91$ ). The 2-year overall survival rate was  $82.1\% \pm 0.09$  for thalidomide group and  $90.2\% \pm 0.07$  for non-thalidomide group ( $p=0.22$ ). Totally 40 percent of patients developed thalidomide related complication. So most common complications include sensory and motor neuropathy and deep vein thrombosis (DVT).

**CONCLUSION:** The results showed that there is no benefit to use thalidomide after SCT. With attention to thalidomide complications, it is recommended to reserve post-ASCT thalidomide maintenance primarily for patients with high-risk disease.

**KEY WORDS:** *Multiple myeloma, Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Thalidomide.*

### **Please cite this article as follows:**

Ghavamzadeh A, Alimoghadam K, Seghatoleslami M, Roozbeh F. Efficacy and side effects of maintenance therapy with thalidomide following stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. J Babol Univ Med Sci 2014;16(7): 23-28.

\* Corresponding Author; M. Seghatoleslami (MD)

Address: Shafa Hospital, Ahvaz, Iran

Tel: + 98 611 3743288

E-mail: mohammad1092@yahoo.com

## References

- 1.Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006;108(10):3289-94.
- 2.Spencer A, Prince HM, Roberts AW, et al. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *J Clin Oncol* 2009;27(11):1788-93.
3. Mihelic R, Kaufman JL, Lonial S. Maintenance therapy in multiple myeloma. *Leukemia* 2007;21(6):1150-7.
- 4.Cavo M, Di Raimondo F, Zamagni E, et al. Short-term thalidomide incorporated into double autologous stem-cell transplantation improves outcomes in comparison with double autotransplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2009;27(30):5001-7.
- 5.Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003;348(26):2609-17.
- 6.Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Assessment of proteasome inhibition for extending remissions (APEX) investigators. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005; 352(24):2487-98.
- 7.Shank BR, Brown VT, Schwartz RN. Multiple myeloma maintenance therapy: A review of the pharmacologic treatment. *J Oncol Pharm Pract* 2014 Jan 6. [Epub ahead of print]
- 8.Abdelkefi A, Ladeb S, Torjman L, et al. Single autologous stem-cell transplantation followed by maintenance therapy with thalidomide is superior to double autologous transplantation in multiple myeloma: results of a multicenter randomized clinical trial. *Blood* 2008;111(4):1805-10.
- 9.Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2006;354(10):1021-30.
- 10.Barlogie B, Pineda-Roman M, van Rhee F, et al. Thalidomide arm of total therapy 2 improves complete remission duration and survival in myeloma patients with metaphase cytogenetic abnormalities. *Blood* 2008;112(8):3115-21.
11. Abdelkefi A, Ladeb S, Torjman L, et al. Single autologous stem-cell transplantation followed by maintenance therapy with thalidomide is superior to double autologous transplantation in multiple myeloma: results of a multicenter randomized clinical trial. *Blood* 2008;111(4):1805-10.
- 12.Sahebi F, Spielberger R, Kogut NM, et al. Maintenance thalidomide following single cycle autologous peripheral blood stem cell transplant in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2006;37(9):825-9.
- 13.McCarthy PL. Part I: the role of maintenance therapy in patients with multiple myeloma undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11(1):35-42.
- 14.Ye X, Huang J, Pan Q, Li W. Maintenance therapy with immunomodulatory drugs after autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLOS ONE* 2013;8(8):e72635.