

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

اردشیر قوام زاده^۱(MD)، کامران علی مقدم^۱(MD)، محمد ثقه الاسلامی^۲(MD)*، فاطمه روزبه^۳(MD)

۱- گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

۳- گروه عفونی 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 روشها: 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 کوتریموکسازول و آسیکلوویر استفاده شد. میزان بقا و عوارض در دو گروه مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته ها: میانۀ سنی در گروه تالیدومید ۵۲ سال و در گروه کنترل ۵۵ سال بود. ۶۶٪ بیماران گروه مورد و ۹۵٪ بیماران گروه کنترل درمان اولیه را تا پایان مطالعه ادامه دادند. میانۀ طول مصرف تالیدومید ۱۳/۲ ماه بود. میزان بقای بدون پیشرفت بیماری ۲ ساله در گروه تالیدومید ۶۳/۴±۰/۱۰٪ و در گروه کنترل برابر ۴۲/۱±۰/۱۹٪ بود (p=۰/۹۱). میزان بقای کلی ۲ ساله در گروه تالیدومید ۸۲/۱±۰/۰۹٪ و در گروه کنترل برابر ۹۰/۲±۰/۰۷٪ بود (p=۰/۲۲). در مجموع ۴۰ درصد بیماران دچار عوارض مرتبط با مصرف تالیدومید شدند که شایعترین آنها نوروپاتی 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

بروز مالتیپل میلوما، ۴ نفر در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر می باشد که در سرتاسر جهان تقریباً یکسان است. بروز بیماری در مردان اندکی بیشتر از زنان و در سیاهپوستان تقریباً دو برابر سفیدپوستان است. علی رغم ابداع روشهای درمانی و داروهای متعدد، همچنان شیمی درمانی با دوز بالا و پیوند سلولهای بنیادی (آلوزن و اتولوگ) بهترین انتخاب درمانی در بیماران محسوب می شود. مطالعات متعددی افزایش میزان بقای کلی (overall survival) و مدت بقای 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 مالتیپل میلوما محسوب نمی شود و معمولاً بیماری مدت زمانی پس از پیوند

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

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

* مسئول مقاله: دکتر محمد ثقه الاسلامی

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

e-mail: mohammad1092@yahoo.com

ایزوله در طول زمان بستری در بخش پیوند به سر می بردند و از رژیم های معمول تزریق خون و پلاکت در صورت نیاز استفاده می کردند. زمان گرفتن پیوند نوتروفیل و پلاکت، داشتن ANC بیشتر از $1 \times 10^9 / L$ و PLT بیشتر از $1 \times 10^6 / L$ 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 تالیدومید و ۳۸ بیمار در گروه کنترل قرار گرفتند. از ۳۵ بیمار گروه تالیدومید ۲۳ بیمار (۶۶٪) درمان را ادامه دادند و ۱۲ بیمار (۴۴٪) بدلیل 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 تالیدومید 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 نوتروفیل و پلاکت و همچنین نمودارهای مربوطه از برآورد و نمودار کاپلان مایر استفاده شد. مقایسه بقای عاری از بیماری در دو گروه نیز با استفاده از آماره آزمون log-rank گزارش شده است.

یافته ها

میانه سن در گروه تالیدومید 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 در حین پیوند در دو گروه در جدول ۱ آورده شده است. میانه زمان WBC engraftment در گروه تالیدومید ۱۰ روز و گروه مقایسه ۱۱ روز بود ($p=0/39$) و میانه زمان PLT engraftment در گروه تالیدومید ۱۳ روز و گروه مقایسه ۱۴ روز بود ($p=0/08$). میانه شروع تالیدومید بعد از پیوند ۱/۵ ماه بود. (حداقل ۰/۵ و حداکثر ۷/۸ ماه) و میانه مدت مصرف تالیدومید بعد از پیوند ۱۳/۲ ماه بوده است (حداقل ۲ و حداکثر ۲۲/۳ ماه).

جدول ۱. مقدار سلول تزریق شده در دو گروه

گروه	کنترل	تالیدومید
شاخص سلولی	(نفر ۳۸)	(نفر ۳۵)
$WBC \times 10^8$	۱۱۲/۶۵ (۴/۹-۲۶/۸)	۱۱۱/۵۵ (۵/۴-۳۷)
میانه (حداقل - حداکثر)		
$MNC \times 10^8$	۷/۱ (۲/۴-۲۳)	۷/۷ (۴/۲-۱۷/۸)
میانه (حداقل - حداکثر)		
$CD34+ \times 10^6$	۱/۵ (۰/۳-۷)	۱/۵ (۰/۲-۶/۳)
میانه (حداقل - حداکثر)		

میزان بقای کلی یک ساله در گروه تالیدومید $94 \pm 0/4$ درصد و در گروه کنترل $97 \pm 0/3$ درصد بود و میزان بقای کلی دو ساله در گروه تالیدومید

(survival) بیماران نشان داده است (۸). اگر چه در چندین مطالعه سودمندی این دارو در بیماران پیوندی اثبات شده ولی به دلیل وجود عوارض شایعی مانند یبوست، راش پوستی، خواب آلودگی و نوروپاتی و عوارض غیر شایع ولی خطرناک چون نوتروپنی 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 بخشی 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 واجد معیارهای ورود به مطالعه بودند به طور تصادفی به دو گروه مورد (دریافت کننده تالیدومید) 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 بدو ورود به مطالعه، دارای سابقه ترومبوز وریدی (یا با بدون ارتباط با مصرف قبلی تالیدومید) و همچنین سابقه بروز نوتروپنی، نوروپاتی 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 بقای کلی و میزان بقای بدون پیشرفت بیماری در هر یک از دو گروه مورد و کنترل تعیین شده و اثر بخشی دارو با مقایسه دو گروه از نظر OS (احتمال بقاء 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 ملفلان ۲۰۰ میلی گرم به ازای هر متر مربع از سطح بدن می باشد. در تمام بیماران جهت پروفیلاکسی عفونت PCP و VZV و CMV از کوتریموکسازول و آسیکلوویر استفاده شد. در ۱۰ روز اول بعد از پیوند و ۵ روز قبل از پیوند جهت جلوگیری از هیپراوریسمی ناشی از تخریب بافت خون ساز آلپورنیکول به میزان ۳۰۰-۲۰۰ mg روزانه تجویز شد. در صورت وجود تب و نوتوپنی از آنتی بیوتیک وریدی ایمینم، وانکومایسین و آمفوتریسین B استفاده شد. در صورت وجود تب و علائم فعال شدن CMV که با بررسی PP65 بیش از ۲/۵۰۰۰۰ تأیید می شد از گان سیکلوویر وریدی به میزان ۱۰ mg/kg وریدی در ۲ دوز منقسم به مدت ۱۴ تا ۱۹ روز استفاده شد. وجود GVHD حد و $PP65 \geq 1/50000$ هم اندیکاسیون درمان preemptive عفونت CMV بود. کلیه بیماران در اتاق

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

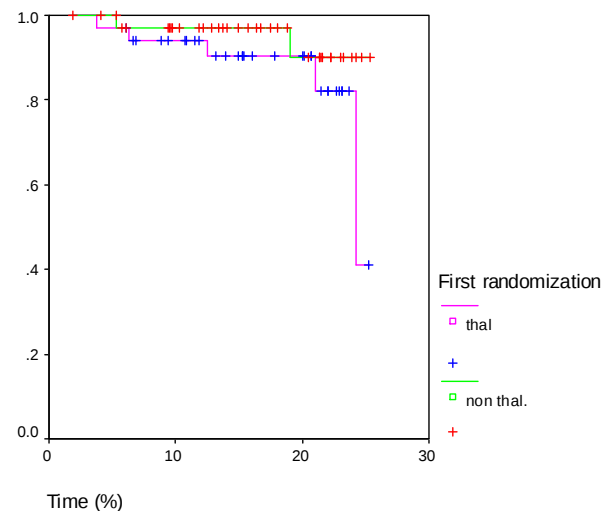
بحث و نتیجه گیری

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 OS، EFS 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).

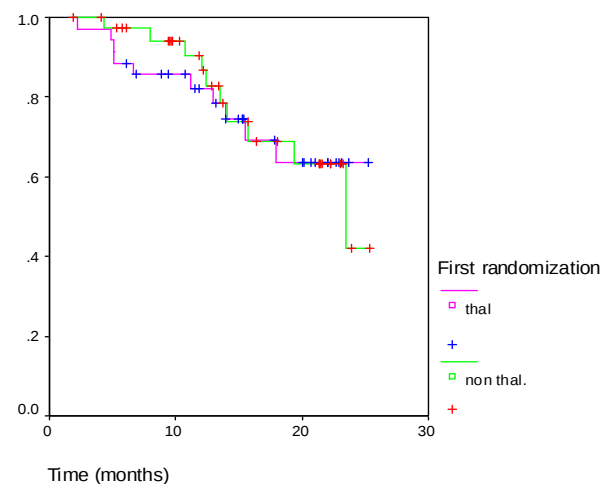
مطالعه ای در استرالیا به منظور بررسی اثر درمان نگهدارنده با تالیدوماید و پردنیزولون در مقایسه با پردنیزولون به تنهایی بعد از پیوند اتولوگ انجام گرفت. نتایج نشان داد که میزان بقاء بدون پیشرفت بیماری (PFS) سه ساله در دو گروه و میزان بقاء کلی (OS) در دو گروه اختلاف معنی داری داشت و تفاوتی در بقا در دو گروه بعد از عود بیماری مشاهده نشد (۲). مطالعه کارآزمایی بالینی توسط Barlogie و همکاران در دانشگاه Arkansas انجام شد (Total 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 حادثه 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 بقای 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 ناهنجاریهای سایتوتنژیک کاهش میدهد. در کارآزمایی بالینی Abdelkefi و همکاران در گروه مولتیپل میلوما 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 اتولوگ 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 اتولوگ سلولهای بنیادی استراتژی 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 اتولوگ 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، ۱۳ بیمار (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 اتولوگ سلول

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



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 ۸۲/۱±۰/۰۹ درصد و در گروه کنترل ۹۰/۶±۰/۰۵ درصد بود و میزان بقای بدون رخ داد (EFS) دو ساله در گروه تالیدوماید ۵۵/۵±۰/۱۱ درصد و در گروه کنترل ۴۲/۱±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 تالیدوماید پس از پیوند سلولهای بنیادی مشاهده نشده است. از محدودیتهای عمده مطالعه حاضر عدم تصادفی سازی بیماران هر دو گروه مورد و کنترل به لحاظ انجام پیوند به صورت بستری (Inpatient) و یا سرپایی (Outpatient) می باشد. همچنین تصادفی سازی به لحاظ دریافت یا عدم دریافت تالیدومید قبل از انجام پیوند اتولوگ 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 میروند. 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 می باشد. 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 می گردد.

بنیادی مفید می باشد (۱۲). مطالعات اخیر و بخصوص مطالعه متآنالیز انجام شده توسط Ye و Mc Carthy و همکاران نشان داد استفاده از تالیدومید به تنهایی یا در ترکیب با داروهای نظیر کورتیکواستروئید ها سبب افزایش OS بیماران مبتلا به مالمیل میلوما خواهد شد (۱۳و۱۴).

در مطالعه حاضر با حجم نمونه کمتر و میانه پیگیری کوتاه تر میزان بقای کلی مشابه مطالعات IFM (۱)، Tunisian (۱۱) و Astralian (۲) 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 و 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 Astralian (۲) و IFM (۱) است. به لحاظ آماری سه مطالعه IFM (۱)، Tunisian (۱۱) و Astralian (۲) بر خلاف 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)¹, K. Alimoghadam (MD)¹, M. Seghatoleslami (MD)^{2*}, F. Roozbeh (MD)³

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 19th 2013, Revised: Nov 6th 2013, Accepted: Mar 6th 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%±0.10 for thalidomide group and 42.1%±0.19 for non-thalidomide group (p=0.91). The 2-year overall survival rate was 82.1%±0.09 for thalidomide group and 90.2%±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.