

Université de Montréal

Le bortezomib après l'allogreffe diminue l'incidence et la sévérité de la maladie du greffon
contre l'hôte chronique chez les patients avec un myélome multiple

Par Jean-Sébastien Claveau

Programme Sciences biomédicales
Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade
de Maîtrise en Sciences biomédicales – Option recherche clinique

1^{er} Septembre 2022

Copyright : Jean-Sébastien Claveau, 2022

Université de Montréal

Ce mémoire intitulé :

Le bortezomib après l'allogreffe diminue l'incidence et la sévérité de la maladie du greffon contre l'hôte chronique chez les patients avec un myélome multiple

Présenté par :
Jean-Sébastien Claveau

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Louis-Philippe Laurin
Président-rapporteur

Dr Jean Roy
Directeur de recherche

Dr Jean-Sébastien Delisle
Co-directeur de recherche

Dr Marc Lalancette
Membre du jury

Résumé

Introduction

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est un traitement avec un potentiel curatif chez une minorité de patients ayant un diagnostic myélome multiple. Malheureusement, ce traitement est associé à un taux élevé de complications, incluant une probabilité élevée de rechute et/ou de GVH chronique limitant. L'objectif principal de cette étude est de déterminer si un entretien au bortezomib (BTZ) post-allogreffe permet de diminuer l'incidence et la sévérité de la maladie du greffon contre l'hôte (GVH) chronique. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la prise d'immunosuppresseur, de déterminer l'atteinte d'organe et la survie (OS et PFS) chez les patients ayant reçu ou pas du BTZ en entretien.

Méthodes

Dans cette étude rétrospective, nous avons comparé 46 patients ayant reçu du BTZ en entretien post-allogreffe à 61 patients n'ayant pas reçu d'entretien. Nous avons étudié l'impact du BTZ sur l'incidence et la sévérité de la GVH chronique en utilisant les critères du NIH de 2014.

Résultats

À 2 ans, l'incidence globale (61.2% vs 83.6%, $p=0.001$) et modérée/sévère (44.5% vs 77.0%, $p=0.001$) de GVH chronique était significativement inférieure chez les patients ayant reçu du BTZ en entretien. Les atteintes buccale (43% vs 67%, $p=0.018$) et ophtalmique (9% vs 41%, $p=0.001$) étaient diminuées de manière significative lors du diagnostic initial de la GVH chronique chez ces patients ayant reçu un entretien post-allogreffe. Une diminution de l'usage des immunosuppresseurs, dont les corticostéroïdes systémiques (45.1% vs 76.4%, $p<0.001$), du mycophenolate mofetil (15.5% vs 28.2%, $p=0.031$) et du tacrolimus (34.5% vs 70.6%, $p<0.001$) a été observée chez les patients ayant reçu le BTZ. La probabilité d'être vivant et sans

immunosuppresseur à 3 ans post-allogreffe était de 77% chez les patients de la cohorte BTZ et 56% dans la cohorte contrôle (p=0.046).

Conclusion

En conclusion, un entretien avec du BTZ post-allogreffe permet de diminuer l'incidence et la sévérité de la GVH chronique. Ceci devrait donc être considéré comme une option valide chez les patients avec un myélome multiple traités avec une allogreffe.

Mots clés : Myélome multiple, allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, maladie du greffon contre l'hôte.

Abstract

Background

Allogeneic hematopoietic cell transplant (HCT) has curative potential in myeloma but remains hampered by high rates of relapse and chronic GVHD. The primary endpoint of this study was to determine if BTZ maintenance decreases the incidence and severity of chronic GVHD using NIH criteria. The secondary endpoints were to determine the immunosuppression burden, organ involvement and survival (OS, PFS) in patients receiving or not BTZ.

Study Design

In this retrospective study, we compared the outcome of 46 myeloma patients who received BTZ after upfront tandem auto-allo HCT to 61 patients without maintenance. We explored the impact of bortezomib (BTZ) maintenance on incidence and severity of chronic GVHD using the 2014 NIH criteria.

Results

At 2 years, incidences of overall (61.2% vs 83.6%, $p=0.001$) and moderate/severe chronic GVHD (44.5% vs 77.0%, $p=0.001$) were significantly lower in BTZ recipients who had less mouth (43% vs 67%, $p=0.018$) and eyes (9% vs 41%, $p=0.001$) involvement at initial diagnosis. We report a lower use of systemic steroids (45.1% vs 76.4%, $p<0.001$), mycophenolate mofetil (15.5% vs 28.2%, $p=0.031$) and tacrolimus (34.5% vs 70.6%, $p<0.001$) in BTZ recipients. Probability of being alive and off systemic immunosuppressants at 3 years was 77% in BTZ recipients and 56% in controls ($p=0.046$).

Conclusion

In summary, BTZ maintenance improved incidence and severity of chronic GVHD and should be considered as a valid option in myeloma patients receiving upfront tandem auto-allo HCT.

Keywords

Multiple myeloma, allogeneic stem cell transplant, graft-versus-host disease, bortezomib.

Table des matières

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :	2
Résumé	3
Abstract	5
Liste des figures	9
Liste des tableaux	10
Abréviations	11
Remerciements	12
Le myélome multiple : épidémiologie et manifestations cliniques	13
<u>Épidémiologie</u>	13
<u>Manifestations cliniques</u>	13
<u>Étiologie du myélome multiple</u>	16
<u>Physiopathologie du myélome</u>	17
<u>Le traitement du myélome : un aperçu</u>	20
L'allogreffe, le seul traitement curatif contre le myélome	24
<u>Définition</u>	24
<u>Maladie du greffon contre l'hôte aiguë</u>	25
<u>Maladie du greffon contre l'hôte chronique</u>	28
<u>Définition</u>	28
<u>Classification de la GVH chronique</u>	28
<u>Facteurs de risques de la GVH chronique</u>	29
<u>Manifestations cliniques et conséquences de la GVH chronique</u>	30
<u>Physiopathologie de la GVH chronique</u>	33
<u>Prévention et traitement de la GVH chronique</u>	34
<u>Effet greffon contre myélome multiple</u>	35
<u>Le rôle de l'allogreffe dans le myélome multiple</u>	36
<u>L'expérience de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont en allogreffe pour le myélome</u>	38
Le bortezomib, un agent aux propriétés anti-myélome et immunosuppressives	40
<u>Propriétés contre le myélome multiple</u>	40
<u>Propriétés immunomodulatrices</u>	40
<u>Bortezomib et propriétés immunomodulatrices dans l'étude HMR 001</u>	41
Description du projet de recherche	42
<u>Nécessité de l'étude</u>	42
<u>Objectif principal et hypothèses</u>	43
<u>Objectifs secondaires et hypothèses</u>	43
<u>Design de l'étude</u>	43

Cohortes à l'étude	44
Prophylaxie GVH chronique.....	44
Issues primaires et secondaires	46
Critères d'éligibilité pour notre étude rétrospective	46
Critères d'inclusion.....	46
Critères d'exclusion	46
Consentement.....	47
Statistiques.....	47
Collecte des données.....	47
Taille de l'échantillon	48
Analyses statistiques – Objectifs primaires et secondaires.....	48
Sommaire des résultats obtenus	49
Article.....	62
Discussion des principaux résultats obtenus avec cette étude	92
Résultats principaux	92
L'incidence globale de la GVH chronique est significativement diminuée	92
La durée de la prise d'immunosuppression est significativement diminuée	93
Certains organes sont plus épargnés par la GVH chronique.....	93
Faible toxicité du bortezomib	94
Absence d'impact du BTZ sur la survie globale et la survie sans progression.....	95
Mécanismes potentiels d'action du bortezomib pour prévenir la GVH chronique.....	96
Forces et limites de l'étude	98
Sélection des participants.....	98
Biais d'information	100
Biais du temps immortel et variable dépendante du temps.....	101
Facteurs confondants.....	103
Causalité.....	106
Généralisation des résultats	106
Conclusions et perspectives.....	108
Annexe.....	110
Références Bibliographiques.....	114

Liste des figures

Figure 1. Schéma temporel décrivant l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Figure 2. Classification de la GVH aiguë et chronique (1).

Figure 3. Processus de sélection dans patients dans l'étude

Figure 4a. Incidence de GVH chronique légère à sévère.

Figure 4b. Incidence de GVH chronique modérée à sévère.

Figure 5a. Incidence de première initiation des corticostéroïdes systémiques pour la GVH chronique.

Figure 5b. Incidence de reprise du tacrolimus pour la GVH chronique.

Figure 5c. Incidence d'initiation du mycophénolate mofétil pour la GVH chronique.

Figure 6 a et b. Prise d'immunosuppresseurs dans les 48 premiers mois suivant l'allogreffe.

Figure 7a. Survie globale (OS) des patients ayant reçu ou non du bortezomib (BTZ) en entretien.

Figure 7b. Survie sans progression (PFS) des patients ayant reçu ou non du bortezomib (BTZ) en entretien.

Figure 8. GRFS chez les patients ayant reçu ou non du bortezomib (BTZ) en entretien.

Figure 9. Facteur confondant : l'âge du donneur et du receveur.

Figure 10. Facteur confondant et diagnostics différentiels.

Liste des tableaux

Tableau 1. Critères diagnostics du myélome multiple selon l'IMWG.

Tableau 2. Critères de diagnostic du MGUS et du myélome indolent.

Tableau 3. International Staging Score (ISS).

Tableau 4. Revised International Staging Score (R-ISS).

Tableau 5. Critères de réponse des patients avec myélome multiple selon l'IMWG.

Tableau 6. Gradation de la GVH aiguë.

Tableau 7. Critères du NIH de sévérité globale de la GVH chronique (2).

Tableau 8. Étape de réduction des doses de bortezomib.

Tableau 9. Ajustement des doses de bortezomib en fonction de la sévérité de l'insuffisance hépatique.

Tableau 10. Ajustement du bortezomib en fonction de la présence de toxicité hématologique.

Tableau 11. Modifications de la dose de bortezomib selon la présence de neuropathies périphériques.

Tableau 12. Caractéristiques sociodémographiques des patients ayant reçu ou non du bortezomib.

Tableau 13a. Description de l'atteinte par organe chez les patients ayant une GVH légère à sévère.

Tableau 13b. Description de l'atteinte par organe chez les patients ayant une GVH modérée à sévère.

Table 14a. Cause d'arrêt temporaire ou permanente du bortezomib.

Tableau 14b. Effets secondaires associés au bortezomib selon les grades du CTCAE v4.0.

Abréviations

- BID = Deux fois par jour
- BO = Bronchiolite oblitérante
- BTZ = Bortezomib
- CMH = Complexe majeur d'histocompatibilité
- CMV = Cytomégalovirus
- CSH = Cellules souches hématopoïétiques
- DLCO = Capacité de diffusion du monoxyde de carbone ajusté pour l'hémoglobine
- DLI = Infusion de lymphocytes du donneur
- EBV = Virus Epstein-Barr
- GRFS = *Graft-versus-host disease (GVHD)-free relapse-free survival*
- GLM = Modèle linéaire généralisé
- GVH = Maladie du greffon contre l'hôte
- GvMM = Effet greffon contre myélome (« graft versus multiple myeloma »)
- HLA = Antigène leucocytaire humain
- HMR = Hôpital Maisonneuve-Rosemont
- ICF = Formulaire de consentement éclairé
- IMWG = International Myeloma Working Group
- ISS = International Staging System
- MGUS = Gammopathie monoclonale de signification indéterminée
- MM = Myélome multiple
- MMF = Mycophenolate mofetil
- mSMART= Stratification for myeloma and risk-adapted therapy
- NMA = Non-myéloablatif
- NRM = Mortalité sans progression / non-relapse mortality
- OS = Survie globale
- PFS = Survie sans progression
- P.O = Par voie orale
- s.c. = Sous-cutané
- R-ISS = Revised International Staging System
- TCR = Récepteur cellules T
- TID = Trois fois par jour

Remerciements

Je voudrais remercier les Drs Jean Roy et Jean-Sébastien Delisle, mes directeurs de recherche. Leur écoute et appui dans mon cheminement ont été fortement positifs dans mon développement professionnel tout en favorisant mon dépassement de soi. Je tiens à les remercier pour leur patience et le temps consacré à mon projet de maîtrise. Je souhaite remercier le Dr Shaji K. Kumar professeur de médecine à la Mayo Clinic pour son soutien et ses conseils lors de la rédaction de mon mémoire de maîtrise. Je tiens également à remercier les membres du jury et pour leur dévouement et le temps accordé à la révision de mon projet de maîtrise.

Finalement, je tiens à remercier ma conjointe Noémie pour son soutien constant, son aide et ses encouragements qu'elle m'a accordés durant mes études.

Le myélome multiple : épidémiologie et manifestations cliniques

Le myélome multiple (MM) est un cancer hématologique caractérisé par une prolifération autonome de plasmocytes malins. Il s'agit du deuxième cancer hématologique le plus prévalent, après le lymphome non hodgkinien (3) et compte pour environ 10% de toutes les hémopathies malignes (4). Les cellules myélomateuses sécrètent une immunoglobuline monoclonale dans 97-98% des cas (5). Chez 15 à 20% des patients, seulement des chaînes légères libres sont sécrétées et dans moins de 3% des patients, les cellules myélomateuses ne sécrètent aucune protéine monoclonale (5). La maladie se présente alors seulement sous forme tumorale sans marqueur sanguin identifiable.

Épidémiologie

Le MM présente une incidence variable, mais plus marquée dans les pays développés tels que le Canada, l'Europe et l'Australie. Au Canada, l'incidence est estimée à 10 cas par 100 000 personnes-années (6). Environ 1500 Canadiens décéderont par année d'une progression ou d'une complication en lien avec le myélome multiple (7). Cette incidence augmentée dans les pays occidentaux est probablement associée à la présence de tests diagnostiques mieux développés et plus facilement accessibles. L'incidence est toutefois 2 à 3 fois plus élevée chez les individus d'origine africaine comparativement aux caucasiens (8). L'âge moyen au moment du diagnostic est d'environ 65 ans (5).

Manifestations cliniques

Le myélome est associé à un haut niveau de comorbidités et de mortalité en lien avec les différentes complications qui peuvent y être associées. Celles-ci incluent l'hypercalcémie, l'insuffisance rénale, l'anémie et les lésions osseuses. Ces dernières se manifestent par des lésions lytiques, fractures pathologiques et/ou des lésions tumorales (plasmocytomes) (9).

L'atteinte rénale est principalement expliquée par l'accumulation rénale de chaînes légères excédant ainsi la capacité de réabsorption du tubule proximal. Les chaînes légères s'accumulent alors dans le segment distal des néphrons et se combinent avec les glycoprotéines urinaires de Tamm-Horsfall. Ce complexe précipite et forme des rouleaux obstructifs intratubulaires amenant une insuffisance rénale parfois irréversible. L'hyperviscosité, l'hypercalcémie, l'infiltration de cellules myélomateuses et le développement de protéines amyloïdes peuvent aussi contribuer à l'atteinte rénale (10, 11). Environ 50% des patients ayant un diagnostic de myélome multiple auront une insuffisance rénale et 1-5% auront besoin de dialyse (12). La récupération rénale est plutôt variable chez les patients avec une insuffisance rénale sévère traités avec une chimiothérapie à base de bortezomib (BTZ). Avec les traitements les plus récents, ce taux de récupération est estimé entre 50-80% (13, 14).

L'anémie est présente chez plus de 70% des patients ayant un nouveau diagnostic de myélome multiple. Elle est causée par un remplacement de la moelle osseuse par les cellules myélomateuses. Certaines études ont également rapporté un métabolisme aberrant du fer, un déficit partiel en érythropoïétine, de l'inflammation et les effets myélosuppressifs de la chimiothérapie comme causes de l'anémie.

L'atteinte osseuse résulte d'une augmentation de l'activité ostéoclastique amenant une résorption osseuse et une suppression de l'activité ostéoblastique. Il y a donc une diminution, voire une absence de formation osseuse. De plus, l'interaction des cellules myélomateuses avec les cellules stromales de la moelle osseuse et avec les ostéoblastes amène une augmentation de la production de RANKL et une réduction des niveaux d'ostéoprotégine. RANKL se lie alors avec le récepteur RANK, amenant une expression d'ostéoclastes immatures et une

augmentation de leur différenciation en ostéoclastes. Ce déséquilibre entre le nombre et l'activité des ostéoclastes et ostéoblastes résulte donc en une destruction osseuse (15).

Le diagnostic du MM est basé sur la présence de « myeloma-defining events ». Ceux-ci sont définis comme la présence des critères de CRAB (hyperCalcémie, atteinte Rénale, Anémie et atteinte osseuse (Bone)) avec $\geq 10\%$ de plasmocytes dans la moelle. Les autres critères diagnostiques incluent une infiltration plasmocytaire de plus de 60% de la moelle, un ratio de la chaîne légère impliquée sur la non-impliquée supérieur à 100 ou encore par la présence d'au moins deux lésions focales de 5 mm ou plus à la résonance magnétique (tableau 1) (9).

Diagnostic	Définition
Myélome multiple	<p>>10% de plasmocytes à la biopsie de moelle osseuse <u>OU</u> plasmocytome extramédullaire <u>AVEC</u> au moins <u>l'un</u> des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Évidence d'une atteinte d'organe associée à une dyscrasie plasmocytaire incluant : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypercalcémie: calcium sérique >0.25 mmol/L (>1mg/dL) que la limite supérieure de la normale ou >2.75 mmol/L (>11mg/dL) ▪ Insuffisance rénale: Clairance de la créatinine <40 mL/min or créatinine sérique >177mol/L (>2mg/dL) ▪ Anémie : Valeur de l'hémoglobine >20g/L inférieure à la limite inférieure de la normale ou valeur de l'hémoglobine <100g/L ▪ Lésion osseuse : Une ou plusieurs lésions osseuses sur des radiographies, tomodensitométrie ou PET-scan. Si présence dans la moelle osseuse de <10% plasmocytes clonaux, plus d'une lésion osseuse est nécessaire pour le différencier d'un plasmocytome solitaire avec atteinte minimale de la moelle. ○ <u>OU</u> présence d'au moins l'un de ces biomarqueurs : <ul style="list-style-type: none"> ▪ 60% ou plus de plasmocytes dans la moelle ▪ Ratio des chaînes légères impliquées/non impliquées d'au moins 100 ▪ Plus d'une lésion focale à la résonance magnétique (IRM) d'une taille d'au moins 5 mm ou plus

Tableau 1. Critères diagnostiques du myélome multiple selon l'IMWG.

Le MM est donc un cancer hématologique fréquent associé à de multiples comorbidités incluant l'insuffisance rénale pouvant mener à la dialyse, de l'anémie avec des transfusions sanguines et des lésions osseuses pouvant causer des douleurs aiguës ou chroniques ainsi que des compressions de la moelle épinière. Malheureusement, il s'agit d'un cancer incurable à ce jour malgré les traitements de chimiothérapie moderne.

Étiologie du myélome multiple

La majorité des cas de MM évolue d'une phase asymptomatique pré-maligne appelée gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) (16, 17). Compte tenu que la prévalence de la MGUS est estimée à environ 3% de la population âgée de plus de 50 ans, il s'agit fort probablement de l'état précancéreux le plus fréquent connu à ce jour (18, 19). Une personne atteinte de MGUS a environ 1% de chance par année de progresser vers un MM ou une néoplasie apparentée comme le lymphome de Waldenström ou l'amyloïdose (20, 21).

Le myélome indolent est également une condition asymptomatique survenant à la suite de l'évolution de MGUS (tableau 2). Il se différencie de la MGUS en fonction de la quantification de la protéine monoclonale sérique et du pourcentage de cellules plasmocytaires clonales (Figure 1). Sa prévalence exacte est inconnue, mais elle est probablement plus faible que celle de la MGUS. Elle est associée à un risque de progression en MM de 10% dans les 5 premières années, puis de 3% par année pour les 5 années suivantes et de 1.5% par année après les 10 premières années (22).

Diagnostic	Définition	Taux de progression
MGUS non-IGM	Tous les critères doivent être respectés : <ul style="list-style-type: none"> • Pic monoclonal <30g/L et plasmocytose médullaire < 10% • Absence de « <i>myeloma defining events</i> » ou d'amyloïdose 	1% par année
Myélome indolent	Tous les critères doivent être respectés : <ul style="list-style-type: none"> • Pic monoclonal >30g/L ou protéine urinaire ≥500 mg/24h et/ou >10% plasmocytes à la biopsie médullaire • Absence de « <i>myeloma defining events</i> » ou d'amyloïdose 	10% par année

Tableau 2. Critères de diagnostic du MGUS et du myélome indolent.

L'étiologie du MM est inconnue. Plusieurs études d'expositions occupationnelles ont été réalisées dans plusieurs populations démontrant que les pesticides, les solvants, la teinture à cheveux, le benzène et l'exposition à de la radioactivité pourraient potentiellement être des facteurs de risque en lien avec le développement de ce cancer de la moelle osseuse. Toutefois la présence d'une forte relation causale entre ces expositions occupationnelles et le MM n'a pas été démontrée (23, 24).

Physiopathologie du myélome

Sur le plan génétique, au moins 23 variants sur différents gènes peuvent potentiellement augmenter la probabilité de développer un MM ont été identifiés jusqu'à maintenant (25, 26). De multiples « single-nucleotide polymorphisms (SNPs) » augmentant l'activation de MYC ont également été trouvés et sont associés à un mauvais pronostic (27, 28). La présence de certaines aberrations génétiques et épigénétiques, incluant la méthylation de l'ADN et l'expression de microARN (miARN) augmentent aussi la probabilité de progresser du MGUS vers le MM (29).

Le MM est caractérisé par une grande hétérogénéité et variabilité influençant ainsi l'évolution de la maladie. Plusieurs anomalies cytogénétiques sont considérées à mauvais pronostic,

notamment la délétion 17p, l'amplification 1q, le caryotype non hyperdiploïde et les translocations t(4 ;14), t(14 ;16) et t(14 ;20) (30, 31). La combinaison de 2 ou même 3 anomalies cytogénétiques est considérée comme à fort mauvais pronostic (30). Le taux de progression des MGUS vers le myélome indolent et/ou le MM est grandement influencé par la présence de ces anomalies cytogénétiques à mauvais pronostic. Selon Gertz et al., les patients ayant la translocation (4 ;14) ont une survie globale d'environ 18 mois comparativement à 44 mois chez ceux n'ayant pas cette anomalie. La translocation (4 ;14) est celle la plus fréquemment retrouvée chez les patients ayant un diagnostic de myélome. La présence ou non d'une délétion TP53 est également associée à une survie globale de 15 mois versus 39 mois, respectivement (32). La présence d'une maladie extramédullaire, de plasmocytes circulants dans le sang, d'une immunoparésie et/ou d'une morphologie plasmablastique sont aussi considérées comme des facteurs de mauvais pronostic influençant l'évolution de la maladie (33-36). Il existe donc une grande hétérogénéité en termes de réponse au traitement et de survie chez les patients atteints d'un nouveau diagnostic de MM (37). L'instabilité chromosomique et les anomalies cytogénétiques ont ainsi un grand impact sur le pronostic (38).

Différents scores pronostics ont été conçus dans le but de tenter de préciser l'évolution du MM. L'International Staging System (ISS) permet une stratification simple, basée sur 2 paramètres sanguins : la β -2-microglobuline reflétant une haute prolifération tumorale et une fonction rénale diminuée, et l'albumine dont le taux sanguin est sujet à l'effet des cytokines inflammatoires, la plus importante étant l'IL-6 sécrétée par le microenvironnement médullaire en présence de plasmocytes malins. L'ISS identifie 3 groupes de patients avec des pronostics différents : une survie globale médiane de 62 mois pour ceux avec un ISS I, 44 mois pour ceux avec un ISS II et 29 mois pour ceux avec un ISS III (tableau 3) (39). Le Revised International

Staging Score (R-ISS) combine le score ISS à une augmentation des LDH et la présence d'anomalies cytogénétiques à haut risque (tableau 4). Ces anomalies cytogénétiques sont définies comme une délétion(17p), une translocation t(4 ;14), ou une translocation (14 ;16) (40). En bref, la survie des patients avec un myélome multiple est influencée par le score ISS, la cytogénétique, la présence ou non de plasmocytes sanguins et/ou d'une maladie extramédullaire.

Stade ISS		
Stade	Définition	Survie médiane
I	β -2-microglobuline sérique < 3.5mg/L, albumine sérique >35g/L	62 mois
II	Pas ISS stade I ni III	44 mois
III	β -2-microglobuline sérique >5.5mg/L	29 mois

Tableau 3. International Staging Score (ISS).

Stade R-ISS		
Stade	Définition	Pourcentage (%) de survie à 5 ans
I	ISS I, caryotype risque standard# et LDH normaux	82%
II	Pas R-ISS stade I ni III	62%
III	ISS III, caryotype haut risque* et/ou LDH augmentée	40%

Tableau 4. Revised International Staging Score (R-ISS). *Un caryotype à haut risque est caractérisé par la présence d'une délétion(17p), d'une translocation t(4 ;14) et/ou d'une translocation (14 ;16) par FISH. #Un caryotype standard est défini par un caryotype non à haut risque.

Les plasmocytes se développent à partir des cellules souches hématopoïétiques (CSH). Ils subissent par la suite différentes étapes de différenciation dans la moelle osseuse et les organes lymphoïdes secondaires (ganglions lymphatiques et rate) avant de devenir des lymphocytes B puis des plasmocytes matures. Dans la moelle osseuse, les cellules B immatures subissent un réarrangement V(D)J, un processus permettant de générer un répertoire varié d'immunoglobulines. Les cellules B avec un complexe IgH-IgL migreront vers les organes

lymphoïdes secondaires. Dans ces centres, les cellules B subiront une mutation d'affinité, une hypermutation somatique et « *class-switch recombination* » qui résulteront dans la production d'anticorps qui ont une haute affinité envers des antigènes spécifiques. Le bris de l'ADN double-brin (« *double-strand DNA breaks* ») dans le locus des immunoglobulines est requis pour la « *class-switch recombination* » et l'hypermutation somatique. Toutefois, ces séquences d'ADN séparées peuvent fusionner avec d'autres séquences, amenant ainsi des aberrations de fusions de l'ADN et des translocations chromosomiques. Certaines translocations impliquant des proto-oncogènes peuvent donner aux cellules un avantage de croissance, pouvant ainsi mener à des conditions pathologiques tel le MM (41).

Les translocations impliquant la chaîne lourde des immunoglobulines avec d'autres partenaires géniques, tels que NSD2 (aussi appelé MMSET), FGFR3 (encoding fibroblast growth factor receptor 3) et CCND1 (encoding cyclin D1) sont les anomalies chromosomiques les plus fréquentes dans les dyscrasies plasmocytaires que nous avons discutées un peu plus haut (29).

Le traitement du myélome : un aperçu

Le choix initial de traitement dépend de différents facteurs, principalement de la disponibilité ou non d'agents anti-MM efficaces et de l'éligibilité du patient à l'autogreffe de CSH (42). Les traitements du MM ont grandement évolué au cours des 2 dernières décennies et ceux mentionnés dans cet article sont donc les traitements utilisés actuellement basés sur les données probantes. Au Québec, le traitement initial (aussi appelé induction) chez les patients éligibles à l'autogreffe consiste généralement en un traitement à base d'un inhibiteur du protéasome, le BTZ, associé à un agent alkylant, la cyclophosphamide et à la dexaméthasone (CyBorD) pour un total de 4 à 6 cycles (43). C'est ce traitement qui a été utilisé chez la majorité de nos patients. Cependant, depuis 1 an, un nouveau traitement d'induction a été accepté. Celui-ci est constitué

d'une combinaison de BTZ, lénalidomide et dexaméthasone (aussi appelé protocole VRD). Ce changement a été apporté suite à l'autorisation du lénalidomide en format générique en novembre 2021, diminuant ainsi significativement les coûts de ce médicament.

Avant de poursuivre plus en détails, il est important de définir adéquatement deux concepts clés : la survie globale (OS) et la survie sans progression (PFS). La survie globale se définit comme l'intervalle de temps entre un diagnostic ou le début d'un traitement jusqu'au décès du patient. Quant à la survie sans progression, elle est caractérisée par la durée de temps durant laquelle un patient va vivre sans expérimenter de rechute ou de progression de son cancer ou de décès.

Reeder et al. ont démontré une survie à 5 ans de 70% chez des patients présentant un nouveau diagnostic de MM ayant reçu une induction à base de CyBorD. La PFS à 5 ans était de 42%. Pour les patients complétant les 4 premiers cycles du traitement, 89% des patients ont présenté une réponse globale (« overall response ») (43). Il est à noter que la réponse aux traitements est basée sur les critères de l'IMWG présentés dans le tableau 5.

Sous-catégorie de réponse	Critères de réponses
sCR	<ul style="list-style-type: none"> • Immunofixation négative dans le sang et l'urine <u>et</u> • Disparition de tous plasmocytomes <u>et</u> • Ratio sFLC normal <u>et</u> • Absence de plasmocytes dans la biopsie de moelle osseuse
CR	<ul style="list-style-type: none"> • Immunofixation négative dans le sang et l'urine <u>et</u> • Disparition de tous plasmocytomes <u>et</u> • <5% de plasmocytes dans la biopsie de moelle osseuse
VGPR	<ul style="list-style-type: none"> • M-protéine sérique et/ou urinaire détectées par immunofixation, mais pas sur l'électrophorèse <u>ou</u>

	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 90\%$ de réduction de la M-protéine sérique et < 100 mg/24h de la M-protéine urinaire • Si le pic sérique ou urinaire n'est pas mesurable, une diminution de $\geq 90\%$ de la différence entre les chaînes légères impliquées et non impliquées est requise • Si présent au départ, une réduction $\geq 50\%$ de la taille des plasmocytomes des tissus mous est aussi requise
PR	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 50\%$ de réduction de la M-protéine sérique et réduction de la M-protéine urinaire de $\geq 90\%$ ou < 200 mg/24h • Si la M-protéine est non-mesurable dans le sang et l'urine, une diminution de $\geq 50\%$ de la différence entre les chaînes légères impliquées et non impliqués est requise • Si présent au départ, une réduction $\geq 50\%$ de la taille des plasmocytomes des tissus mous est aussi requise
Maladie stable (SD)	Ne rencontre pas les critères pour sCR, CR, VGPR, PR ou maladie progressive
Maladie progressive (PD)	<p>Augmentation $> 25\%$:</p> <ul style="list-style-type: none"> • M-protéine sérique (> 5 g/L en absolu) • M-protéine urinaire (> 200 mg/24h en absolu) • Différence entre les chaînes légères impliquées et non impliquées chez les patients avec un myélome à chaînes légères (> 100 mg/L en absolu) • Plasmocytose à l'aspiration ou à la biopsie de moelle osseuse $> 10\%$ • Apparition de nouvelles lésions osseuses ou de nouveaux plasmocytomes • Augmentation de la taille des lésions osseuses ou des plasmocytomes • Hypercalcémie (> 11.5 mg/dL ou > 2.65 mmol/L) <p>*La présence de 2 de ces marqueurs positifs simultanément est suffisante pour confirmer la présence d'une maladie progressive. Sinon, nécessité de répéter une 2^e fois le marqueur positif pour confirmer la maladie progressive.</p>
Rechute	<p>Indication de progression de la maladie ou d'atteinte d'organes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Apparition de nouvelles lésions osseuses ou de nouveaux plasmocytomes • Augmentation de la taille des lésions osseuses ou de plus de 50% (au moins 1 cm en absolu) • Hypercalcémie (> 11.5 mg/dL ou > 2.65 mmol/L) • Diminution de l'hémoglobine > 20 g/L • Augmentation de la créatinine de 2 mg/L ou plus (> 177 mmol/L ou plus)

Tableau 5. Critères de réponses des patients avec myélome multiple selon l'IMWG.

L'autogreffe de CSH est le plus souvent utilisée pour améliorer la qualité de la réponse obtenue avec l'induction. En général, l'autogreffe est proposée aux patients âgés de moins de 65 ans. Toutefois, des études ont démontré qu'il est possible de réaliser des autogreffes chez des patients âgés de plus de 75 ans mais sélectionnés en utilisant des critères plus exigeants (44). L'autogreffe consiste à collecter les CSH sanguines obtenues par mobilisation avec un facteur de croissance (le G-CSF), suivie d'une chimiothérapie (aussi appelée conditionnement) à hautes doses avec du melphalan. Par la suite, les CSH autologues collectées préalablement sont réinfusées au patient (45, 46). Un traitement à l'aide de lénalidomide ou de BTZ est ensuite donné (aussi appelé entretien) pour une durée minimale de 2 ans dans le but de prolonger la PFS et la survie globale (47-50). Chez les patients à haut risque et éligibles à la greffe, il est maintenant suggéré d'ajouter au régime d'induction et d'entretien un anticorps monoclonal de type anti-CD38 basé sur les résultats des études GRIFFIN (51), CASSIOPEIA (52) et des lignes directrices émises par la « Mayo Stratification for Myeloma and Risk-adapted Therapy (aussi appelée mSMART) » (53, 54). Toutefois, il est important de mentionner que beaucoup d'autres études devraient être publiées dans les prochaines années sur ce sujet. Il est également possible de réaliser une consolidation à base de VRD avec ou sans anticorps monoclonal anti-CD38 post-autogreffe chez ces patients (53). Toutefois, ces traitements ne sont actuellement pas disponibles au Québec puisque non couverts par le régime d'assurance public.

À ce jour, plusieurs études ont été faites pour identifier des traitements et des combinaisons dans le but d'améliorer la survie des patients avec un MM. En particulier, la combinaison d'un inhibiteur du protéasome avec un médicament immunomodulateur (IMiD) semble être efficace pour contrer les effets délétères des cytogénétiques à mauvais pronostic. Cependant, d'autres études doivent être effectuées à ce sujet (55). L'allogreffe de CSH semble également capable d'annuler l'impact des anomalies cytogénétiques en termes de PFS et de survie globale (56, 57).

Ainsi, la combinaison de l'allogreffe avec les nouvelles lignes de traitements pourrait fort possiblement augmenter les bénéfices pour les patients présentant un pronostic défavorable (58).

En résumé, le traitement habituel du myélome consiste au Canada en une induction à base d'une trithérapie, suivie d'une autogreffe puis d'un traitement d'entretien par la suite. Malheureusement, malgré toutes les avancées thérapeutiques des dernières années, le MM demeure généralement incurable avec les traitements usuels de chimiothérapie et l'autogreffe. En effet, plus de 90% des patients finiront par rechuter 5 à 10 ans après l'autogreffe et en décéder éventuellement (59). Seulement certains patients avec un MM ayant reçu une allogreffe de CSH pourront définitivement guérir de ce cancer.

L'allogreffe, le seul traitement curatif contre le myélome

Définition

À ce jour, l'allogreffe de CSH est un traitement pouvant permettre la guérison d'un faible nombre de patient ayant un MM. L'allogreffe est largement utilisée pour traiter différentes maladies hématologiques ou immunitaires. Plusieurs cancers hématologiques peuvent bénéficier de ce traitement de thérapie cellulaire, incluant le myélome multiple, la leucémie myéloïde aiguë, la leucémie lymphoblastique aiguë, le lymphome ou l'aplasie médullaire. Les CSH allogéniques peuvent provenir de la moelle osseuse, du sang périphérique (par stimulation avec un facteur de croissance comme le G-CSF) ou d'un cordon ombilical. Le donneur peut être apparenté (donneur provenant de la famille immédiate) ou non apparenté. Une fois les cellules souches prélevées, le receveur devra recevoir une préparation à base de chimiothérapie et/ou de radiothérapie (régime de conditionnement) dans le but de permettre l'installation des

cellules du donneur chez le receveur (régime nonmyéloablatif (NMA) ou d'intensité réduite) ou d'éradiquer les cellules cancéreuses qui pourraient être encore présentes dans la moelle osseuse du receveur (régime myéloablatif). À la suite de l'infusion des cellules du donneur, la prise du greffon se fait en général après 14 à 28 jours (figure 1). Deux complications immunologiques sont fréquemment rencontrées après l'allogreffe : la maladie du greffon contre l'hôte (GVH) aiguë et chronique. Ces deux complications sont souvent associées à des conséquences morbides ou un décès du patient sans évidence de progression du MM après l'allogreffe. Ceci se définit comme étant la mortalité sans progression (NRM).

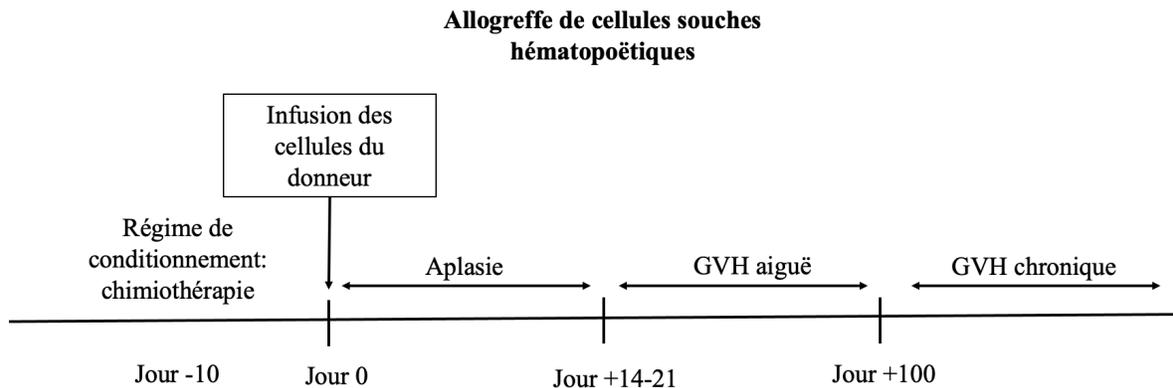


Figure 1. Schéma temporel succinct décrivant le parcours du patient recevant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Maladie du greffon contre l'hôte aiguë

La GVH aiguë se présente en général durant les 120 premiers jours après l'allogreffe. Après leur injection, les cellules immunitaires du donneur rencontrent un environnement étranger qui a été modifié par le conditionnement avant l'allogreffe, ce qui entraîne leur activation et leur prolifération. La GVH aiguë reflète donc une réponse exagérée des mécanismes inflammatoires habituels impliquant les lymphocytes T du donneur, ce qui engendre des dommages à certains tissus cibles dont la peau, le tractus digestif et le foie (60, 61). La GVH aiguë est la principale

raison de mortalité (NRM) dans les 120 jours suivant l'allogreffe et le facteur de risque principal de développer par la suite une GVH chronique.

Lors de la NIH Consensus Conference de 2005, il a été décidé que la GVH aiguë classique devait survenir avant le jour 100 de l'allogreffe, tandis que la tardive devait survenir après le jour 100. La GVH aiguë peut par la suite être divisée en sous-groupe : persistante si poursuite de la GVH aiguë classique, réfractaire si récurrence de GVH aiguë et de novo si début après le jour 100 sans épisode de GVH aiguë classique auparavant. Il est important de mentionner que pour pouvoir parler de GVH aiguë persistante, de novo aiguë récurrente, de novo aiguë tardive, ou de persistante aiguë tardive, il doit par définition avoir absence d'évidence de GVH chronique. Finalement, la GVH « overlap » ou mixte se définit comme la présence simultanée de signes et symptômes de GVH aiguë et chronique (figure 2) (2).

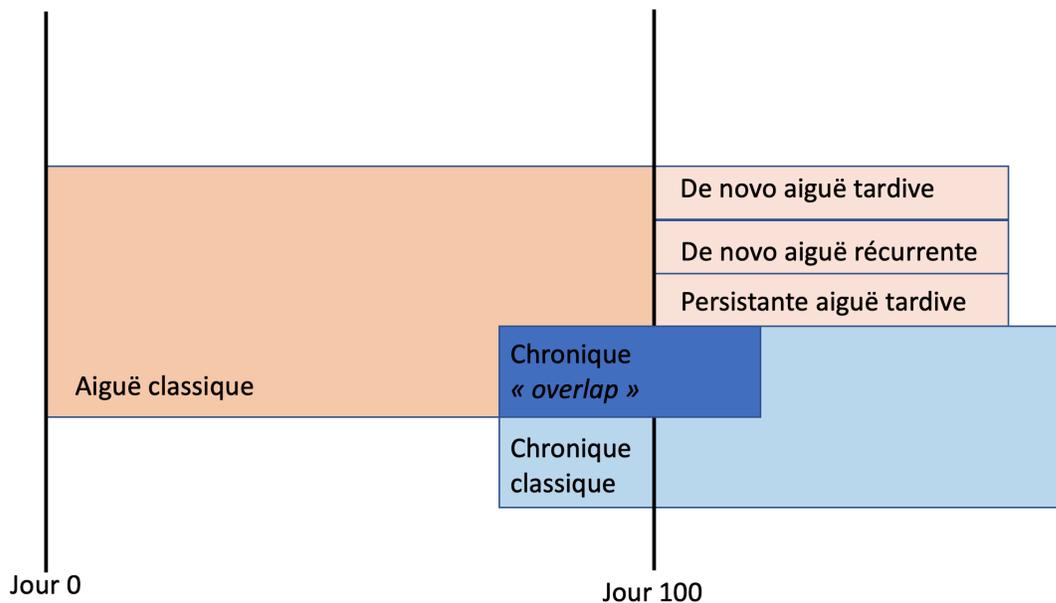


Figure 2. Classification de la GVH aiguë et chronique. Adapté et traduit de Lee et al. Blood 2017 (1).

Les signes et symptômes de la GVH aiguë surviennent en général au moment de la prise du greffon. Des lésions cutanées (érythème), des nausées, de la diarrhée et de l'ictère sont les signes et symptômes les plus fréquents (62). La gradation des atteintes est réalisée selon la sévérité de ces derniers sur une échelle de 0 à 4. La sévérité globale des atteintes est par la suite gradée en fonction des scores de Glucksberg (63) et de l'International Bone Marrow Transplantation Registry Severity Index (64) (tableau 6).

Organes	Grades	Descriptions
Peau	1	Lésion maculopapulaire <25% de la superficie corporelle totale
	2	Lésion maculopapulaire >25-50% de la surface corporelle totale
	3	Érythrodermie généralisée
	4	Érythrodermie généralisée avec formation bulleuse et souvent de la desquamation
Foie	1	Bilirubine entre 2.0 et 3.0 mg/dL
	2	Bilirubine entre 3.1 et 6.0 mg/dL
	3	Bilirubine entre 6.1 et 15.0 mg/dL
	4	Bilirubine entre >15 mg/dL
Intestin	1	Diarrhée >30 mL/kg ou >500 mL/jour
	2	Diarrhée >60 mL/kg ou >1000 mL/jour
	3	Diarrhée >90 mL/kg ou >1500 mL/jour
	4	Diarrhée >90 mL/kg ou >2000 mL/jour ou douleur abdominale sévère avec ou sans iléus
Classification de Glucksberg		
I- Atteinte de grade 1 ou 2 cutanée, pas d'atteinte hépatique ni intestinale ; ECOG PS 0 II- Atteinte de grade 1 à 3 cutanée, grade 1 hépatique ou intestinale ; ECOG PS 1 III- Atteinte de grade 2 ou 3 cutanée, hépatique ou intestinale ; ECOG PS 2 IV- Atteinte de grade 1 à 4 cutanée, grade 2 à 4 hépatique et/ou intestinale		
International Bone Marrow Transplant Registry Severity Index		
A. Atteinte de grade 1 cutanée, pas d'atteinte hépatique ou intestinale B. Atteinte de grade 2 cutanée et atteinte de grade 1 à 2 au niveau hépatique ou intestinale C. Atteinte de grade 3 cutanée, hépatique et/ou intestinale D. Atteinte de grade 4 cutanée, hépatique et/ou intestinale		

Tableau 6. Gradation de la GVH aiguë.

Maladie du greffon contre l'hôte chronique

Définition

Lorsque des CSH d'un donneur sont transplantées à un receveur, il peut survenir une reconstitution immunitaire et inflammatoire anormale à plus long terme. Ceci peut alors mener à un syndrome appelé GVH chronique. Il s'agit de la complication la plus fréquente suite à une allogreffe de CSH, survenant chez 50 à 80% des patients greffés (1). Plusieurs impacts négatifs sont associés à la GVH chronique, et ce autant au niveau physique, fonctionnel que psychosocial. Plusieurs patients ont de la difficulté à retourner travailler, à reprendre leurs loisirs et autres activités de la vie domestique, causant une diminution marquée de la qualité de vie (65, 66). Il arrive même que, suite à la guérison du cancer hématologique grâce à l'allogreffe, un patient finisse par décéder d'une complication associée à la GVH chronique (67).

En général, plus de 90% des patients diagnostiqués d'une GVH chronique le seront durant les 2 années suivant la greffe. En greffe NMA, 30-40% des patients présenteront une GVH chronique de novo sans avoir présenté de GVH aiguë auparavant (1).

Classification de la GVH chronique

Selon les plus récents critères de la NIH Consensus Conference de 2014, le diagnostic de la GVH chronique nécessite (a) au moins une manifestation clinique diagnostique ou (b) une manifestation suspecte de GVH chronique, mais non diagnostique, confirmée par la biopsie du même organe. La sévérité de l'atteinte par la GVH chronique est évaluée à l'aide du score de sévérité du NIH. L'atteinte par organe est mesurée sur une échelle de sévérité de 0 à 3, allant de l'absence de symptôme à une atteinte fonctionnelle sévère (tableau S1, annexe). En se basant

sur le nombre et la sévérité de l'atteinte par organe, il est possible de calculer un score global de sévérité. Ce score est divisé en 3 sous-groupes : léger, modéré et sévère (tableau 7) (2). Pour les patients avec une atteinte légère, un traitement topique ou local est généralement suffisant et l'impact sur le bien-être du patient est minime ou nul. Les atteintes modérées et sévères vont quant à eux nécessiter des traitements systémiques avec une mortalité non associée à la rechute (NRM) plus élevée (68) .

Léger	<ul style="list-style-type: none"> • 1 ou 2 organes ou sites (excepté les poumons) avec un grade 1 <ul style="list-style-type: none"> ○ Atteinte buccale légère, pas de diminution des apports ○ Yeux légèrement secs, utilisation de larmes artificielles ≤ 3x par jour
Modérée	<ul style="list-style-type: none"> • 3 organes ou plus avec un grade 1 • Au moins 1 organe ou site avec un grade 2 <ul style="list-style-type: none"> ○ 19-50% de la surface corporelle totale atteinte ou présence de sclérose superficielle ○ Atteinte ophtalmique modérée, prise de larmes artificielles >3 fois par jour
Sévère	<ul style="list-style-type: none"> • Au moins 1 organe ou site atteint avec un grade 3 <ul style="list-style-type: none"> ○ $>50\%$ de la surface corporelle totale atteinte ○ Sclérose profonde, atteinte de la mobilité et/ou ulcération ○ Atteinte buccale sévère avec limitation des apports oraux ○ Atteinte ophtalmique sévère limitant la réalisation des activités de la vie domestique • Atteinte pulmonaire de grade 2 (VEMS 40-59% ou dyspnée en marchant sur du plat)

Tableau 7. Critères du NIH de sévérité globale de la GVH chronique (2).

Facteurs de risques de la GVH chronique

Les facteurs de risques principaux associés au développement de la GVH chronique incluent : avoir fait une GVH aiguë préalable, un mismatch HLA important entre le donneur et le receveur, un âge avancé du donneur et/ou du receveur (>60 ans), une disparité de sexe entre le donneur et le receveur, la présence d'une alloimmunisation chez le donneur et le statut sérologique positif pour le cytomégalovirus (CMV) pré-greffe (69, 70). La source de CSH (les cellules souches sanguines sont plus à risque que les cellules souches provenant de la moelle

osseuse ou d'un cordon ombilical) peut également avoir un impact sur l'incidence de GVH chronique (69).

Manifestations cliniques et conséquences de la GVH chronique

Les manifestations cliniques les plus fréquentes de la GVH chronique sont des atteintes muco-cutanées. Elles sont retrouvées chez environ 67% des patients (71). Au diagnostic, il est possible de retrouver un érythème généralisé, de l'hyperpigmentation, des plaques et les lésions de desquamations associées à l'érythème. Sans traitement efficace, les lésions cutanées peuvent progressivement s'indurer puis évoluer vers une fibrose sous-cutanée et une atteinte sclérotique du derme superficiel. L'épiderme devient alors atrophique avec présence d'une poïkilodermie et certains patients auront des lésions localisées de type « morphee » (72). Dans d'autres circonstances, les lésions cutanées seront caractérisées par des papules ou des plaques érythémateuses-violacées sous forme de « lichen plan-like » (73). Une sclérose profonde est également possible avec atteinte des fascias et présence de contractures limitant les amplitudes articulaires de manière significative. Les atteintes sclérodermiques sont fréquemment réfractaires à l'immunosuppression et sont associées à des crampes musculaires, des contractures articulaires et des diminutions importantes des amplitudes articulaires avec atteinte des capacités fonctionnelles (74).

Les atteintes buccales sont également présentes chez 45 à 85% des personnes atteintes de GVH chronique. Des plaques blanches réticulées, similaires aux stries de Wickham retrouvées dans le lichen plan, peuvent survenir au niveau de la langue, de la muqueuse buccale, des lèvres et du palais. Des plaques d'hyperkératose, un érythème de la muqueuse, une gingivite, de la dysphagie, des érosions et des ulcérations sont également fréquents. Une sclérose périostale peut également nuire à l'ouverture de la mâchoire et ainsi compliquer le statut nutritionnel et

l'hygiène dentaire. Des symptômes de sicca sont également possibles en lien avec une atteinte de la fonction des glandes salivaires (75).

Des changements au niveau des ongles et des cheveux sont également retrouvés, même si ceux-ci ne sont pas diagnostiques. Les anomalies unguéales peuvent inclure la dystrophie unguéale, l'onycholyse, le ptérygion ventral et même dans certains cas l'anonychie (76). Une alopecie cicatricielle ou non et des papules squameuses peuvent être retrouvées au niveau du cuir chevelu (2).

Environ 40-60% des adultes présentant une GVH chronique auront une atteinte ophtalmique. La plus fréquente est une déficience lacrymale, définie comme un score de Schirmer inférieur ou égal à 5 mm. Des kérato-conjonctivites, des abrasions et érosions de la cornée épithéliale, de l'hyperémie conjonctivale et de l'œdème conjonctival sont également observés. Les symptômes principaux rapportés par les patients sont de la xérophtalmie, une irritation oculaire, de la photophobie, de l'hyperpigmentation oculaire et des blépharites. Ceci peut amener les patients à devoir appliquer des larmes artificielles de manière récurrente plusieurs fois par jour pendant des années. Certains patients auront également besoin de greffe de la cornée et la majorité auront besoin d'une opération pour des cataractes (causées par la prise de corticostéroïdes). Les atteintes visuelles peuvent donc avoir un impact très négatif sur le fonctionnement quotidien des patients greffés atteints de GVH chronique (2).

Sur le plan génital, les atteintes gynécologiques comme les fissures labiales, de la vulvodynie, du prurit, de la dyspareunie et des adhérences vaginales sont fréquemment observées chez les patientes atteintes de GVH chronique. Des oblitérations vaginales complètes ont même été rapportées (77). L'incidence de la GVH gynécologique, estimée jusqu'à 50%, est fréquemment

sous-rapportée en pratique clinique (78). Plusieurs cliniciens et gynécologues ne reconnaissent pas les complications gynécologiques associées à la GVH chronique. Ainsi plusieurs femmes peuvent être guéries de leur cancer tout en présentant une détresse physique et psychologique importante. Chez les hommes, il est possible de retrouver de la dysfonction érectile et des changements cutanés inflammatoires des parties génitales (79).

Approximativement 50% des patients diagnostiqués d'une GVH chronique ont des atteintes hépatiques. La majorité des cas se présenteront sous forme d'élévation de la bilirubine, de la phosphatase alcaline, des enzymes ALT et/ou des AST. Aucun signe ou anomalie de laboratoire n'est distinctif de cette atteinte. La biopsie hépatique sera souvent compatible avec une nécrose des cellules biliaires et un épaississement de la membrane basale de manière similaire à ce qui est retrouvé dans la cirrhose biliaire primitive. Dans tous les cas, les causes infectieuses ou médicamenteuses et l'atteinte néoplasique doivent être exclues (2, 80).

Les atteintes gastro-intestinales sont caractérisées par de la dysphagie, l'anorexie, des nausées, des vomissements, des ulcères buccaux douloureux et une perte de poids progressive. On peut retrouver des sténoses ou des anneaux dans le tiers supérieur de l'œsophage. Des atteintes de l'intestin grêle et colique sont aussi retrouvées, pouvant ainsi engendrer des diarrhées chroniques à raison de plusieurs litres de selles liquides par jour. De la malabsorption, des déficits vitaminiques et de l'insuffisance pancréatique sont également fréquemment rapportés.

Les atteintes pulmonaires peuvent se manifester par de la dyspnée à l'effort minime, de la toux, de l'intolérance à l'effort et des sibilances à l'auscultation pulmonaire. Les tests de fonction pulmonaire peuvent démontrer des changements obstructifs ou restrictifs. La bronchiolite oblitérante (BO) est pathognomonique de la GVH chronique. Elle est définie comme un index

de Tiffeneau inférieur à 70% associé à un VEMS inférieur à 75% de la valeur prédite. Il doit aussi y avoir une atteinte des petites voies aériennes, de l'air *trapping* (volume résiduel supérieur à 120%) ou des bronchiectasies à la tomodensitométrie thoracique. La BO est la manifestation la plus grave de la GVH chronique, elle est associée à un haut niveau de morbidité et mortalité (81, 82). Plusieurs patients atteints de BO deviendront dépendants de l'oxygène, certains se retrouveront sous ventilation mécanique aux soins intensifs. Entre 25-55% des patients atteints d'une BO en décèderont (83).

Toutes ces manifestations cliniques ont comme impact principal de nécessiter la prise d'immunosuppresseurs à long terme, c'est-à-dire pendant plusieurs années, parfois même de façon permanente chez 10 à 15% des patients. Ces médicaments sont associés à de multiples effets secondaires, tels l'hyperlipidémie, le diabète corticoinduit, l'ostéoporose, les fractures ostéoporotiques, et la sarcopénie. Certains patients peuvent présenter de l'hypertension maligne, de l'encéphalopathie postérieure réversible (PRES), des convulsions et de l'aplasie pure des globules rouges. Des néoplasies secondaires, des perforations intestinales et de la néphrotoxicité sont aussi rapportées. Les médicaments immunosuppresseurs quant à eux augmentent le risque d'infections virales, bactériennes et fongiques ainsi que de cancers secondaires.

Physiopathologie de la GVH chronique

La pathophysiologie de la GVH chronique est moins bien comprise que celle de la GVH aiguë. Elle se divise également en 3 phases distinctes : (1) une inflammation précoce causée par les lésions tissulaires, (2) une inflammation chronique avec dysrégulation des cellules B et T puis (3) une réparation tissulaire caractérisée par de la fibrose. Dans la phase initiale, le régime de conditionnement, les infections et/ou la GVH aiguë peuvent amener le relâche de médiateurs

inflammatoires tels les « damage-associated molecular patterns » (DAMPs) et les « pathogen-associated molecular patterns ». Il y a alors une augmentation de la présentation d'antigènes par les monocytes, macrophages, cellules dendritiques et lymphocytes B. Dans la deuxième phase, il y a activation du système immunitaire adaptatif, constitué principalement des lymphocytes B et T. Ceux-ci reconnaissent les peptides présentés par les cellules présentatrices d'antigènes (APC), ce qui mène à l'expansion des cellules TH1, TH2 et TH17. Des lymphocytes T CD4+ ayant échappé à la régulation thymique commencent à produire de l'interleukine 17 (IL-17), ce qui maintient l'inflammation. De plus, à cause du régime de conditionnement et des lymphocytes T alloréactifs ayant induit des lésions thymiques, il y a perte des cellules thymiques épithéliales nécessaires à la régénération des lymphocytes régulateurs et atteinte de la thymopoièse. Il se produit donc une perte de la population régulatrice (lymphocytes T, B, NK et TH1). Dans la troisième phase, les macrophages favorisent une réparation tissulaire aberrante par le relâche de TGF- β et de platelet-derived growth factor alpha. Ceci mène à l'activation des fibroblastes et à la production de collagène via la sécrétion de TGF- β , augmentant la rigidité et la fibrose des tissus. L'inflammation chronique est maintenue par les cellules TH17+ échappant à la régulation immune de la 2^e phase (84).

Prévention et traitement de la GVH chronique

L'usage de globuline anti-lymphocytaire (ATG) de lapin a démontré son efficacité pour diminuer l'incidence de GVH aiguë et chronique lors de greffes myéloablatives et non-myéloablatives (85, 86). Cependant, elle est également associée à un taux de rechute plus élevé en greffe d'intensité réduite et NMA (87). Selon certaines études, l'ATG pourrait diminuer l'efficacité du mécanisme d'immunité anti-tumorale présent après l'allogreffe et ainsi diminuer l'effet GvMM (88).

Le choix de la thérapie des patients présentant une GVH chronique dépend principalement de la nature des organes atteints et de la sévérité des signes et symptômes. Les corticostéroïdes oraux sont utilisés en première ligne pour les patients présentant une GVH modérée à sévère. Les corticostéroïdes peuvent souvent être poursuivis de façon intermittente pendant 2-3 ans, voire pour le restant des jours du patient. Toutefois, il n'existe actuellement aucun consensus pour le traitement de 2^e ligne. Le choix du traitement est alors principalement influencé par l'expérience du médecin greffeur, les risques de toxicité et les effets secondaires des traitements disponibles (89).

Dans le cas de GVH résistante aux corticostéroïdes, les inhibiteurs de la calcineurine, tel le tacrolimus ou la cyclosporine, s'avèrent fréquemment utilisés en 2^e ligne. Dans les cas multiréfractaires, le mycophenolate mofetil (MMF), la photophorèse extracorporelle, l'ibrutinib et le sirolimus sont également utilisés. L'essai clinique REACH3 publié en juillet 2021 a démontré l'efficacité du ruxolitinib en 2^e ligne chez les patients présentant une GVH chronique réfractaire ou dépendante aux corticostéroïdes (90). Les patients du groupe ruxolitinib présentaient à 24 semaines 49.7% de réponse complète ou partielle comparativement à 25.6% des patients assignés au traitement standard. Finalement, le BTZ a été utilisé dans le traitement de la GVH chronique réfractaire (91). Le BTZ en combinaison avec le ruxolitinib a même été utilisé avec succès chez des patients ayant une GVH chronique réfractaire (92).

Effet greffon contre myélome multiple

Chez les patients atteints d'un myélome multiple, l'allogreffe de CSH prolonge de manière significative la survie sans progression (59, 93). Elle demeure actuellement la seule option à

visée curative compte tenu de la présence d'un effet GvMM (58). Sur le plan biologique, la présence d'un effet GvMM est soutenue par l'observation de rémissions chez des patients atteints d'un myélome multiple allogreffés avec une maladie à haut risque de rechute (94-96), par la rémission de patients en rechute suite à l'administration de lymphocytes du donneur (DLI) (97, 98), par la diminution de l'incidence de la rechute chez les patients présentant de la GVH chronique et par la production d'une réponse allo-immune suite à l'allogreffe (99). De plus, l'effet GvMM semble capable de renverser le mauvais pronostic associé à des anomalies cytogénétiques à haut risque (57).

Le rôle de l'allogreffe dans le myélome multiple

Garhton et al. ont été parmi les premiers à démontrer les effets de l'allogreffe chez 90 patients greffés entre les années 1980-1990 en Europe. Ces patients ont présenté une survie globale à 76 mois de 40%. Il est important de souligner que la survie était de moins de 36 mois avec de la chimiothérapie conventionnelle à l'époque (100). Plusieurs autres études ont été réalisées sans succès dans le but de diminuer la mortalité sans progression associée aux greffes myéloablatives. Malgré tout, la mortalité associée à ce régime de conditionnement myéloablatif dépasse généralement les 50% (101). C'est ainsi que différents groupes ont tenté des régimes NMA ou d'intensité réduite dans le but de diminuer l'incidence des complications post-allogreffe (102-110). Plus récemment, Htut et al. ont publié la plus importante étude prospective concernant des patients allogreffés par le « Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) » entre 2000 et 2010. Au total 1186 et 569 patients ont eu respectivement une autogreffe en tandem (ou double autogreffe) ou une auto/allogreffe avec un régime de conditionnement d'intensité réduite. Chez les patients atteints d'un myélome multiple, cette étude a démontré que la survie à 6 ans était d'environ 44% chez des patients allogreffés comparativement à 35% chez des patients autogreffés (111). Tel que décrit dans la

récente revue de la littérature réalisée par JS Claveau, FK Buadi et SK Kumar en 2022 (101), 6 études avec randomisations biologiques ont été publiées dans les 2 dernières décennies. Les études du groupe français IFM99-03 et IFM99-04 n'ont pas démontré de bénéfice en termes de survie et survie sans progression en lien avec le groupe l'allogreffe comparativement au groupe de patients ayant eu seulement une double autogreffe (112). Toutefois, cette étude est fortement critiquée compte tenu d'une possible diminution de l'effet myélome contre greffon en lien avec l'administration d'ATG dans le régime de conditionnement. Le groupe espagnol a démontré avec l'étude PETHEMA une tendance vers une amélioration de la survie globale et de la survie sans progression des patients ayant une allogreffe (104). Toutefois, l'étude ne démontrait pas une puissance statistique suffisante pour démontrer une différence statistiquement significative. Les études du BMT CTN (107) et du groupe néerlandais (HOVON-50) (105) n'ont également pas réussi à démontrer une différence statistiquement significative entre les patients ayant une allogreffe ou ceux avec une autogreffe. Dans les études publiées par le groupe italien et celui l'EBMT-NMAM2000, une amélioration significative de la survie globale et de la survie sans progression a été démontrée (102, 103, 108, 109). Il est important de préciser qu'à ce jour, il n'existe pas de vraie étude randomisée comparant l'allogreffe à un traitement standard chez les patients ayant un nouveau diagnostic de myélome multiple.

À ce jour, l'allogreffe demeure une thérapie controversée compte tenu de la présence d'une toxicité importante en lien avec l'incidence de la GVH, amenant subséquemment une prise d'immunosuppression à long terme et augmentant ainsi le risque d'infection. La toxicité immédiate de l'allogreffe est causée par une augmentation de la NRM, estimée entre 10 à 15% (58, 101). De plus, la prise d'immunosuppresseurs secondaire à l'incidence élevée de GVH chronique (50 à 80%) durant de nombreuses années a un impact négatif sur la qualité de vie des patients (101).

L'allogreffe NMA est définie comme une greffe avec un régime de conditionnement non-myéloablatif. Elle a été conçue dans le but de diminuer la toxicité, les complications reliées à la greffe et la mortalité associée à l'allogreffe myéloablative. Plusieurs études de phase II ont été publiées par le passé à ce sujet (113). Les études présentent des résultats grandement variables, avec une incidence de GVH aiguë de grade II-IV variant entre 25 et 60%, de GVH chronique de 30 à 80% et de NRM de 15 à 38% (114-120). Dans la majorité de ces études, il semblait y avoir une incidence diminuée de GVH aiguë et chronique associée aux régimes de conditionnement non-myéloablatifs comparativement aux régimes myéloablatifs. Toutefois, tel que mentionné plus haut, les complications post-allogreffe demeurent élevées même avec les régimes de conditionnement NMA. Pour toutes ces raisons, la plupart des experts considèrent l'allogreffe comme un traitement expérimental pour le MM, à utiliser dans le contexte d'études cliniques.

L'expérience de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont en allogreffe pour le myélome

Entre 2001 et 2010, notre centre a réalisé une étude prospective de phase II chez 92 patients avec un nouveau diagnostic de myélome multiple et éligibles à l'allogreffe. Le but de cette étude était d'améliorer la survie globale et la survie sans progression des jeunes patients (≤ 65 ans) atteints d'un MM et/ou présentant une maladie à haut risque. Ceux-ci ont eu une allogreffe NMA familiale avec compatibilité HLA 6/6. Après une induction avec 4 cycles de VAD (2001-2007) ou à base de BTZ (2008-2010), les patients sans évidence de la maladie progressive ont eu une autogreffe avec du melphalan 200 mg/m². Après une récupération complète suite à l'autogreffe (durée médiane de 4 mois), les patients ont eu un conditionnement de 5 jours avec de la fludarabine 30 mg/m² et de cyclophosphamide 300 mg/m². La prophylaxie de la GVH consistait en du MMF 1000 mg BID du jour +1 au jour + 50 et du tacrolimus du jour -10 au

jour + 50, avec sevrage complet au J+100 en l'absence de GVH. Aucune consolidation ni entretien n'a été utilisé chez ces patients après l'allogreffe. Après un suivi médian de 8.8 ans, l'incidence de GVH chronique était de 79% (95% CI : 71-87%). La probabilité de survie globale et de PFS à 10 ans était de 61% (CI 95% 50-70%) et 41% (CI 95% : 31-51%) respectivement. L'incidence cumulative de NRM et de progression était de 9% (CI 95% 4-16%) et 49% (CI 95% 48-59%), respectivement. Chez les patients non décédés, la probabilité de prendre un immunosuppresseur systémique était de 38% à 5 ans et 22% à 10 ans. Cette étude a démontré que nous avons obtenu l'un des meilleurs taux de OS et de PFS tout en minimisant la NRM, et ce malgré une incidence très élevée de GVH chronique. De plus, il semble se former un plateau en termes d'OS et de PFS depuis notre première publication en 2016 et la seconde en 2020 (59, 121). Cette cohorte historique a donc servi de base pour pouvoir comparer les résultats des études subséquentes.

Dans le but de diminuer la probabilité de rechute et d'améliorer survie, la majorité des patients greffés avec des cellules souches périphériques depuis 2014 ont reçu un entretien au BTZ à partir du jour 120 suivant l'infusion des cellules souches, d'abord dans le contexte d'une étude prospective, puis pour tous les nouveaux patients allogreffés en raison de résultats encourageants. La prémisse de cette étude était principalement basée sur l'augmentation de la OS et de la PFS observées chez les patients ayant un traitement d'entretien post-autogreffe (50, 122-124). Ainsi, nous voulions confirmer si cette amélioration des bénéfices en termes de survie était également retrouvée à la suite d'un traitement d'entretien post allogreffe chez les patients avec un nouveau diagnostic de MM. Cette étude (HMR-001) avait également comme but de vérifier la sécurité de l'administration du BTZ suivant l'allogreffe, particulièrement en termes d'infection, d'incidence de la GVH et de neurotoxicité. Compte tenu de certaines études

antérieures, nous nous questionnions également quant aux propriétés immunosuppressives du BTZ en plus de ses propriétés anti-myélome.

Le bortezomib, un agent aux propriétés anti-myélome et immunosuppressives

Propriétés contre le myélome multiple

Le BTZ est un inhibiteur réversible de l'activité de la chymotripsine-like au niveau du protéasome 26S. Il s'agit d'une protéine complexe dégradant les protéines « ubiquinated » et inhibant ainsi le protéasome. Ceci a pour effet d'arrêter le cycle cellulaire pendant la phase G2 et de causer l'apoptose des cellules myélomateuses. L'administration du BTZ se fait généralement par voie sous-cutanée. Il s'agit de l'un des médicaments disponibles les plus efficaces contre le myélome multiple.

De multiples études ont démontré l'efficacité du BTZ dans le traitement du myélome en induction, et ce autant en monothérapie qu'en combinaison avec d'autres agents antinéoplasiques. Lorsqu'utilisé en consolidation post autogreffe, il a grandement augmenté la profondeur et la qualité de la réponse (125-127). De plus, lorsqu'utilisé comme traitement d'entretien après l'autogreffe, un bénéfice de survie a été démontré, particulièrement chez les patients présentant une maladie à haut risque caractérisée par une délétion 17p13 (128).

Propriétés immunomodulatrices

Pai & al ont démontré que le BTZ pouvait prévenir la GVH aiguë chez la souris et améliorer les lésions sclérodermiques dans un modèle de souris ayant une GVH chronique (91). Green & al. ont également utilisé le BTZ aux 2 semaines pendant 9 mois comme thérapie d'entretien suite à une greffe tandem auto-allogénique dans le but de maximiser la PFS. Avec un suivi

médian et minimum de 51 et 16 mois respectivement, l'incidence de GVH chronique était de 35% à 2 ans (129).

Ainsi, en plus de ses propriétés anti-myélomateuses, le BTZ présente un effet immunomodulateur sur le système immunitaire. Les inhibiteurs du protéasome comme le BTZ semblent en effet jouer différents rôles au niveau de la réponse inflammatoire et immunitaire en interférant avec la reconnaissance des antigènes, en jouant un rôle dans l'apoptose cellulaire et dans le cycle cellulaire. Ils semblent inhiber la fonction des cellules dendritiques en modulant leur activation par le récepteur TLR4 (130). De plus, ils produisent une induction sélective de l'apoptose des cellules T alloréactives et diminuent la production de cytokine TH1, ce qui est directement relié au contrôle de la GVH chronique (131).

Effets secondaires :

En raison de ses propriétés immunosuppressives, le BTZ peut favoriser différentes infections, notamment la réactivation des herpèsviridae comme l'herpès zoster, l'herpès simplex, le CMV et le virus d'Epstein-Barr (EBV). Plusieurs patients peuvent présenter des neuropathies périphériques sensitives ou motrices (37%) et de la fatigue. Des symptômes gastro-intestinaux sont également fréquents, tels des diarrhées (19-52%), nausées (15-52%), vomissements (9-29%) et diminution de l'appétit (11%). La neutropénie (5-27%) et/ou thrombopénie (16-52%) sont également fréquentes (132).

Bortezomib et propriétés immunomodulatrices dans l'étude HMR 001

Dans l'étude HMR-001, une étude de phase II réalisée chez 39 patients avec un nouveau diagnostic de MM ayant reçu une allogreffe apparentée ou non apparentée suivie d'un entretien de BTZ aux 2 semaines de 2014 à 2018, nous avons remarqué une diminution significative de l'incidence de la GVH chronique globale. L'incidence globale de la GVH chronique dans cette

étude était estimée à 46% et l'atteinte des organes cibles semblait moins sévère que celle observée dans la cohorte historique sans entretien de BTZ (133). Toutefois, nous n'avons aucun groupe contrôle pour confirmer si cette réduction de l'incidence et de la sévérité de la GVH chronique était réelle ou non. Le but de ce projet de maîtrise était de confirmer notre impression clinique en comparant un groupe de patients ayant reçu ou non un entretien avec du BTZ.

Description du projet de recherche

Nécessité de l'étude

Le MM est une maladie mortelle avec une espérance de vie moyenne de 7 ans, dont le seul traitement curatif est l'allogreffe de CSH (134). Toutefois, l'usage de l'allogreffe demeure discutable, en grande partie à cause de l'incidence et des conséquences morbides de la GVH chronique qui survient chez 40 à 80% des patients (101). La GVH chronique mène à de nombreuses complications comme des infections opportunistes (bactéries, virus, champignons) ou une toxicité médicamenteuse en lien avec les médicaments immunosuppresseurs utilisés pendant plusieurs années (syndrome métabolique, syndrome de Cushing et néoplasies secondaires). Plusieurs patients présenteront aussi une dysfonction à long terme d'organes en raison de l'inflammation chronique ou de la fibrose associées à la GVH chronique (dyspnée, sclérodermie, sécheresse des yeux et de la bouche, dysfonction sexuelle, etc.) (135). La GVH chronique aura donc un impact négatif majeur sur la capacité des patients à accomplir les activités de la vie quotidienne, sur le retour au travail et donc sur la qualité de vie des patients, en plus de nécessiter une utilisation très importante des ressources de notre système de santé en multipliant les visites et les hospitalisations.

Objectif principal et hypothèses

L'objectif principal de cette étude rétrospective est d'évaluer l'incidence et la sévérité de la GVH chronique dans une cohorte de patients avec MM ayant reçu ou non du BTZ en entretien post allogreffe. Notre hypothèse principale est que l'administration de BTZ en entretien après l'allogreffe de CSH diminuera de manière significative l'incidence et la sévérité de la GVH chronique, tout en préservant l'effet GvMM.

Objectifs secondaires et hypothèses

Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'atteinte par organe, la durée de la prise d'immunosuppresseurs, la survie sans progression et la survie globale chez les patients recevant ou non du bortezomib en entretien. Nous pensons qu'une diminution de l'incidence et de la sévérité de la GVH chronique aura comme impacts potentiels une diminution du nombre et de la durée de la prise d'immunosuppresseurs tout en étant associée avec une diminution des effets secondaires et une amélioration de la qualité de vie. De plus, cette diminution de l'incidence de la GVH chronique devrait être associée avec une diminution de l'atteinte par organe. En ce qui concerne la survie globale et la survie sans progression, elle devrait être similaire entre les 2 groupes, voire mieux dans le groupe expérimental compte la présence d'un entretien au bortezomib sur une période de 2 ans.

Design de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective unicentrique évaluant une nouvelle stratégie de traitement comparativement à un traitement standard chez des patients avec un nouveau diagnostic de MM ayant eu une allogreffe de CSH. Les participants proviennent de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont (HMR) ou ont été référés à l'HMR pour ce protocole entre 2014 et 2021. Après une induction avec BTZ (CyBorD) d'au moins 4 cycles, suivie de Melphalan ≥ 140 mg/m² et d'une autogreffe de cellule souches hématopoïétiques (50, 136, 137), les patients ont été évalués en vue d'une allogreffe NMA.

Cohortes à l'étude

Notre étude est ainsi constituée de deux cohortes :

- Une cohorte expérimentale incluant les patients ayant reçu du BTZ en entretien suite à une allogreffe NMA entre 2014 et 2021.
- Une cohorte contrôle historique (témoin) incluant des patients ayant reçu un traitement identique (autogreffe suivie d'une allogreffe NMA) principalement entre 2008-2014 mais sans entretien.

Prophylaxie GVH chronique

Brièvement, après l'autogreffe, les patients avec un donneur familial compatible ont tous reçu un régime de conditionnement avec fludarabine 30 mg/m² et cyclophosphamide 300 mg/m² du jour -8 au jour -4, avant l'infusion de CSH allogéniques au jour 0 (138). Les patients avec un donneur non apparenté compatible ont reçu de la fludarabine 30 mg/m² du jour -4 à -2 et une irradiation pancorporelle (TBI) de 2 Gy au jour -1 ou au jour 0 (139, 140). Les CSH ont été infusées au jour 0.

Dans les greffes familiales, la prévention de la GVH aiguë consistait en du tacrolimus 3 mg p.o. BID débutant au jour -8, et ajusté 3 fois par semaine pour obtenir un niveau sanguin variant entre 8-12 ng/mL. Le sevrage du tacrolimus débutait au jour + 50 et se terminait au jour + 100 en l'absence de GVH. Du MMF 15 mg/kg p.o BID a été donné du jour +1 au jour +50, sans sevrage (138). Chez les receveurs de greffes qui provenaient de donneurs non apparentés, le tacrolimus a été débuté au jour -4 et le sevrage a débuté au jour +100 avant d'être complété au jour +180 en l'absence de GVH. Le MMF 15 mg/kg TID a été administré du jour +1 à +40, puis sevré progressivement jusqu'au jour 100 dans les greffes non apparentées (140).

Dans la cohorte expérimentale, les patients sans évidence de rechute post allogreffe ont reçu du BTZ 1.3 mg/m² s.c. chaque 14 jours à partir du jour +120 pour un maximum de 26 doses. Le BTZ était ajusté selon la fonction hépatique, la présence de cytopénie et/ou neuropathie tel que spécifié dans la monographie (tableaux 8 à 11)

Dose de départ	1 ^{ère} réduction dose	2 ^{ème} réduction dose	3 ^{ème} réduction dose
1.3 mg/m ²	1.0 mg/m ²	0.7 mg/m ²	Arrêt complet

Tableau 8. Étapes de réduction des doses de bortezomib.

Atteinte hépatique	Bilirubine	Modification dose
Légère	<1.5x ULN*	Aucune
Modérée	>1.5-3.0x ULN*	Réduire la dose initiale à 0.7 mg/m ² puis ajuster selon tolérance
Sévère	>3.0x ULN*	

Tableau 9. Ajustement des doses de bortezomib en fonction de la sévérité des anomalies hépatiques. Abréviations : *ULN = Limite supérieure de la normale.

Description	Modification de la dose
Neutropénie grade IV (<0.5 x 10 ⁹ /L)	Cesser le BTZ pour un minimum d'une semaine. Reprendre par la suite à la même dose. Si récurrence d'un deuxième épisode, cesser encore une fois pour un minimum d'une semaine puis reprendre le BTZ à une dose inférieure.
Thrombocytopénie grade IV (Plaquettes <25 x10 ⁹ /L)	Cesser le BTZ pour un minimum d'une semaine. Reprendre par la suite à la même dose. Si récurrence d'un deuxième épisode, cesser encore une fois pour un minimum d'une semaine puis reprendre le BTZ à une dose inférieure.
Anémie	Pas de recommandation spécifique. Transfusion et agent stimulant l'érythropoïèse au besoin.

Tableau 10. Ajustement du bortezomib (BTZ) en fonction de la présence de la toxicité hématologique.

Description	Modification de la dose
Grade I sans douleur ni perte de fonction	Pas d'action nécessaire.
Grade I avec douleur ou grade II sans douleur	Diminuer la dose d'un niveau.
Grade II avec douleur ou grade III	Cesser le BTZ ad diminution des neuropathies et/ou de la douleur neuropathique. Reprendre par la suite avec une réduction de deux niveaux.
Grade IV	Cesser définitivement le BTZ.

Tableau 11. Modifications de la dose de bortezomib (BTZ) selon la présence de neuropathies périphériques.

Issues primaires et secondaires

L'incidence et la sévérité de la GVH aiguë ont été évaluées en utilisant l'échelle modifiée de Glucksberg (63) et les critères du IBMTR (64). La GVH chronique a été évaluée en fonction des critères du NIH (2). Tous les patients ont été suivis par un nombre limité de médecins expérimentés en évaluation de la GVH chronique et de ses complications. L'atteinte de chaque organe servant à l'évaluation de la GVH chronique était collectée directement dans le dossier du patient à partir de la note du médecin greffeur et tous les patients ont été suivis pour une durée minimale de 2 ans suite à leur allogreffe.

Critères d'éligibilité pour notre étude rétrospective

Critères d'inclusion

- Être âgé de 18 à 65 ans, inclusivement.
- Avoir un nouveau diagnostic de MM traité par autogreffe suivie d'une allogreffe en première ligne.

Critères d'exclusion

- Patients ayant reçu des infusions de lymphocyte du donneur (DLIs).
- Avoir eu une double autogreffe (autogreffe en tandem).
- Aucun consentement écrit disponible.

- Suivi clinique de moins de 2 ans post allogreffe.

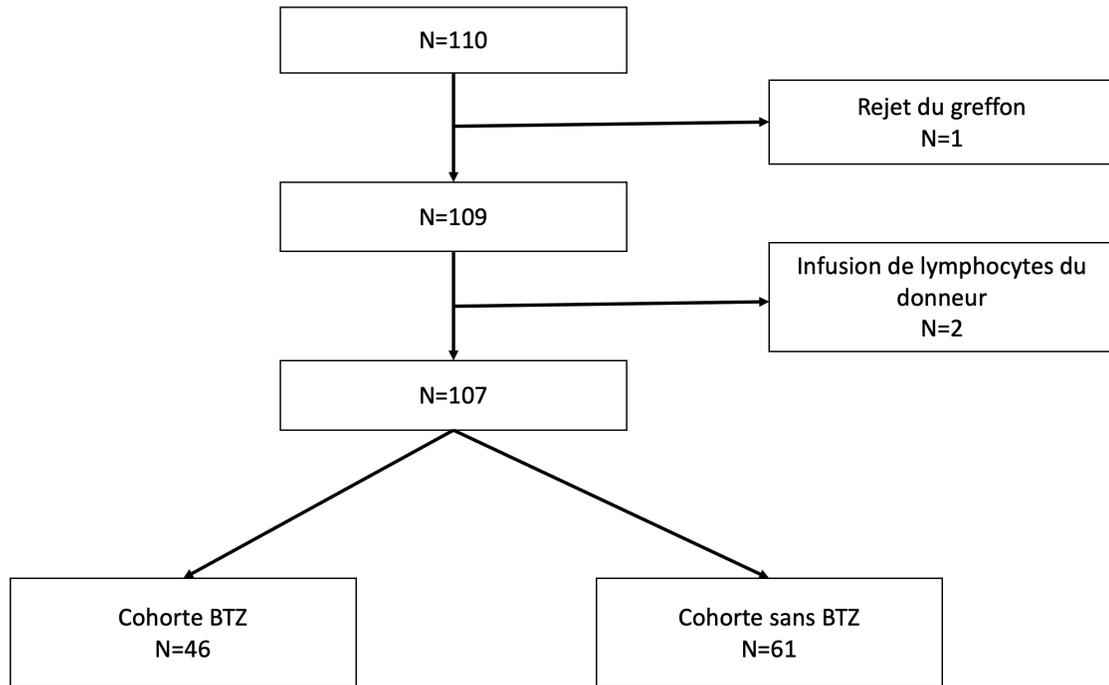


Figure 3. Organigramme représentant le processus de sélection dans patients dans l'étude.

Consentement

Tel que détaillé dans l'article décrivant les résultats de notre étude rétrospective, l'étude a été acceptée par le Comité d'éthique et de la recherche de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont.

Statistiques

Collecte des données

Les données ont été collectées rétrospectivement pour toutes les caractéristiques démographiques de la population étudiée et pour les objectifs primaires et secondaires. Toutes les analyses débutent à partir du jour 0 de l'allogreffe, sauf si précisé autrement. Des intervalles de confiance de 95% ont été utilisés par rapporter les résultats des analyses statistiques, tout en utilisant une valeur p de 0.05. Finalement, les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide des logiciels SAS et R.

Taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon a été calculée en estimant une différence d'incidence de GVH chronique de 30% entre les 2 groupes. En nous basant sur la littérature antérieure, nous avons estimé une incidence de 80% de GVH chronique dans le groupe contrôle et de 50% dans le groupe expérimental (133). Un échantillon d'environ 104 patients devait être obtenu pour obtenir une puissance de 95%, en tenant compte d'un seuil alpha bilatéral de 5% et d'une correction de la linéarité.

Analyses statistiques – Objectifs primaires et secondaires

Comme objectif principal, nous avons évalué l'incidence cumulative de la GVH chronique à 2 ans, selon les critères du NIH. Nous avons considéré les décès sans survenue de GVH chronique, la présence d'une 2^{ème} greffe allogénique ou la rechute du MM comme un « competing risk ». Nous avons fait des analyses multivariées à l'aide d'un modèle de régression de type Fine-Gray.

Comme objectif secondaire, nous avons évalué l'atteinte par organe spécifique à l'aide d'analyses univariées et multivariées. Nous avons évalué la prise d'immunosuppresseurs grâce à une régression de Cox de type counting process compte tenu du fait qu'il s'agit d'une variable dépendante du temps. Des courbes d'incidences cumulatives ont été faites dans le but d'évaluer l'incidence de la prise d'immunosuppresseurs systémiques pour un premier épisode de GVH chronique. La survie sans rechute ni maladie du greffon contre l'hôte (GRFS), aussi appelée « *graft-versus-host disease (GVHD)-free relapse-free survival* » a été définie comme le premier événement survenu entre une GVH aiguë de grade 3-4, une GVH chronique nécessitant la prise d'immunosuppresseur, une progression du myélome ou un décès toutes causes confondues

survenant après l'allogreffe. Finalement, l'OS et la PFS ont été mesurées grâce à des courbes de Kaplan-Meier, d'incidence cumulative et d'analyses multivariées.

Sommaire des résultats obtenus

Nos résultats sont rapportés en détail dans un article récemment publié (doi: 10.1016/j.jtct.2022.10.022) dans la revue scientifique *Transplantation and Cellular Therapy* (facteur d'impact de 5.6 en 2021). L'ordre des figures est le même que celui dans l'article. Entre juin 2008 et janvier 2022, 107 patients ayant reçu une allogreffe pour un MM ont été inclus dans notre étude, dont 46 ayant reçu du BTZ en entretien post-allogreffe alors que 61 n'en ont pas reçu aucun (figure 3). Les caractéristiques sociodémographiques des patients et de leurs donneurs sont présentées dans le tableau 12 ci-bas. Les deux groupes étaient similaires en termes d'âge, de genre, de sous-type de myélome et de statut CMV. La dose de cellules CD34+ administrée à la greffe était similaire entre les deux groupes. Toutefois, les donneurs du groupe BTZ étaient plus jeunes (40 vs 51 ans), présentaient plus d'ISS de stade III (35% vs 11%) et de cytogénétique haut risque (65% vs 33%). De plus, les donneurs étaient principalement non apparentés dans le groupe BTZ comparativement au groupe contrôle (61% vs 11%).

	Bortezomib N=46 (%)	No Bortezomib N=61 (%)	P-value
Âge médian à l'allogreffe	52 (35-65)	51 (31-64)	0.314
Genre masculin	24 (52)	37 (61)	0.433
Isotype			0.604
IgG	19 (41)	30 (49)	
IgA	14 (30)	18 (30)	
IgM	1 (2)	0 (0)	
Biclonal	1 (2)	0 (0)	
Chaîne légère seulement	10 (22)	10 (16)	
Non-sécrétant	1 (2)	3 (5)	
ISS			<0.001
I	13 (28)	21 (34)	
II	14 (30)	13 (21)	
III	16 (35)	7 (11)	
Inconnue	3 (7)	20 (33)	
Cytogénétique			<0.001
Haut risque	30 (65)	20 (33)	
Normale	11 (24)	11 (18)	
Inconnue	5 (11)	30 (49)	
Donneur			<0.001
Apparenté	18 (39)	54 (89)	
Non-apparenté	28 (61)	7 (11)	
Âge médian du donneur	40 (19-74)	51 (23-67)	0.001
Incompatibilité ABO			0.228
Aucune	27 (59)	40 (66)	
Mineure	9 (20)	7 (11)	
Majeure	8 (17)	14 (23)	
Bidirectionnelle	2 (5)	0 (0)	
Donneur de genre féminin à receveur de genre masculin	14 (25)	19 (31)	1.000
Statut CMV (donneur/receveur)			0.414
-/-	22 (48)	25 (41)	
+/-	10 (22)	9 (15)	
-/+	7 (15)	17 (28)	
+/+	7 (15)	10 (16)	
Dose médiane de cellules CD34+ x 10⁶/kg	8.0	8.1	0.280
Durée médiane de suivi (années)	4.2	8.2	<0.001

Tableau 12. Caractéristiques sociodémographiques des patients ayant reçu ou non du bortezomib (BTZ). ISS : international staging system ; CMV : cytomegalovirus.

À 2 ans, l'incidence globale (61.2% vs 83.6%, $p=0.001$, figure 4a) et modérée/sévère (44.5% vs 77.0%, $p=0.001$, figure 4b) de GVH chronique était significativement inférieure chez les patients ayant reçu du BTZ.

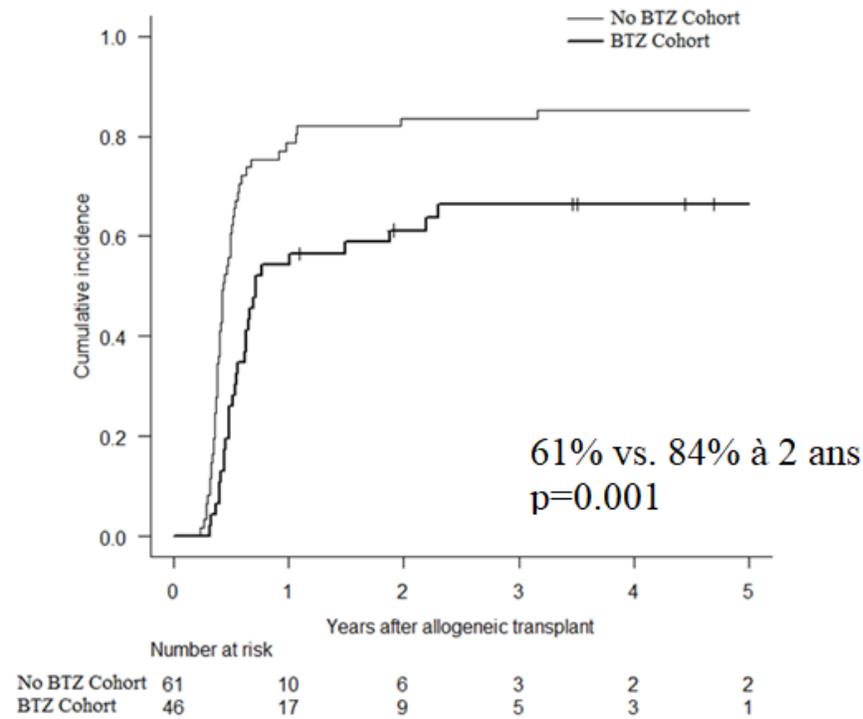


Figure 4a. Incidence de GVH chronique légère à sévère.

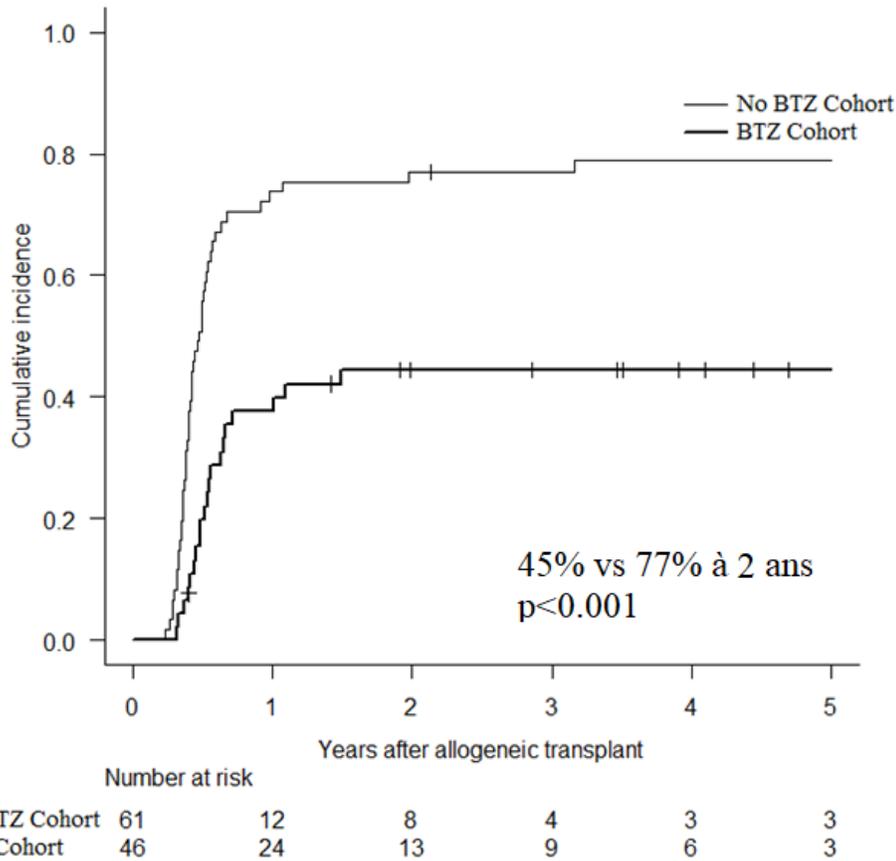


Figure 4b. Incidence de GVH chronique modérée à sévère.

Au moment du diagnostic initial de la GVH chronique, les atteintes globales buccales (43% vs 67%, $p=0.018$) et ophtalmiques (9% vs 41%, $p=0.001$) étaient diminuées de manière significative chez les patients ayant reçu un entretien post-allogreffe (tableau 13a). Au moment de l'atteinte du grade maximal de GVH chronique, les atteintes globales buccales (62% vs 79%, $p=0.067$), ophtalmiques (41% vs 60%, $p=0.066$), cutanées (38 vs 57%, $p=0.098$) et hépatiques (36% vs 57%, $p=0.062$) étaient moins fréquentes dans la cohorte traitée avec BTZ. Les atteintes modérées à sévères par organes chez les patients ayant présenté de la GVH chronique sont également présentées dans le tableau 13b.

Organe	Au début (%)			Au moment de l'atteinte du stade de sévérité maximal selon le NIH (%)		
	BTZ N=46 (%)	No BTZ N=61 (%)	P-value	BTZ N=39 (%)	No BTZ N=58 (%)	P-value
Bouche	20 (43)	41 (67)	0.018	24 (62)	46 (79)	0.067
Yeux	4 (9)	25 (41)	0.001	16 (41)	35 (60)	0.066
Peau	14 (30)	26 (43)	0.229	15 (38)	33 (57)	0.098
Poumons	1 (2)	1 (2)	1.000	1 (3)	6 (10)	0.236
Intestin	0 (0)	5 (8)	0.069	4 (10)	11 (19)	0.391
Foie	11 (24)	25 (41)	0.098	14 (36)	33 (57)	0.062

Tableau 13a. Description de l'atteinte par organe chez les patients ayant une GVH légère à sévère.

Organe	Au début (%)			Au moment de l'atteinte du stade de sévérité maximal selon le NIH (%)		
	BTZ N=46	No BTZ N=61	P-value	BTZ N=39	No BTZ N=58	P-value
Bouche	2 (5)	11 (19)	0.038	8 (21)	23 (40)	0.075
Yeux	0 (0)	2 (3)	0.505	6 (15)	16 (28)	0.218
Peau	7 (15)	16 (25)	0.235	11 (28)	27 (47)	0.091
Poumons	1 (2)	0 (0)	0.398	1 (3)	5 (9)	0.396
Intestin	0 (0)	0 (0)	-	1 (3)	6 (10)	0.238
Foie	6 (8)	8 (12)	1.000	9 (23)	12 (21)	0.806

Tableau 13b. Description de l'atteinte par organe chez les patients ayant une GVH modérée à sévère.

À 5 ans, nous avons observé une diminution de l'usage des corticostéroïdes systémiques (45.1% vs 76.4%, $p < 0.001$, figure 5a), du tacrolimus (34.5% vs 70.6%, $p < 0.001$, figure 5b) et du MMF (15.5% vs 28.2%, $p = 0.031$, figure 5c) chez les patients ayant reçu le BTZ. La probabilité d'être vivant et sans immunosuppresseur à 3 ans post-allogreffe était de 77% chez les patients de la cohorte BTZ (figure 6a, $p = 0.046$) et de 56% dans la cohorte contrôle (figure 6b, $p = 0.046$). Aucune différence en termes d'OS (84% vs 82% à 5 ans, $p = 0.870$) et de PFS (44% vs 53% à 5 ans, $p = 0.339$) n'a été observée entre les 2 groupes (figures 7a et 7b). La GRFS à 5 ans était significativement mieux dans le groupe BTZ (19.7% vs. 5.7%, < 0.001 , figure 8).

Une infection active fut la cause la plus fréquente d'arrêt temporaire du BTZ, alors que la progression de la maladie fut la cause principale d'arrêt permanent (tableau 14a). Finalement, le BTZ fut bien toléré avec relativement peu d'effets indésirables observés (tableau 14b).

	Patients avec arrêt temporaire* N=12 (%)	Patients avec arrêt permanent N=11 (%)
Rechute	0	7 (64)
Infection active	7 (58)	0
Cystite hémorragique	1 (8)	0
GVH aiguë	1 (8)	0
Pancytopénie/thrombocytopénie	2 (17)	1 (9)
Pancréatite	0	1 (9)
Fatigue	3 (25)	2 (18)
Anomalie de la fonction hépatique	2 (17)	0

Tableau 14a. Cause d'arrêt temporaire ou permanente du bortezomib.

Effets indésirables associés au bortezomib N=46 (%)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Non-hématologique					
Lésion cutanée	1 (2)	3 (7)	1 (2)	0	0
Nausée	5 (11)	4 (9)	0	0	0
Vomissement	2 (4)	0	0	0	0
Diarrhée	0	0	1 (2)	0	0
Constipation	0	2 (4)	0	0	0
Anomalie hépatique	16 (35)	8 (17)	7 (15)	2 (4)	0
Dyspepsie	1 (2)	1 (2)	0	0	0
Fatigue	7 (15)	1 (2)	0	0	0
Fièvre	1 (2)	0	0	0	0
Céphalée	1 (2)	0	0	0	0
Douleurs musculaires	0	2 (4)	0	0	0
Bouffée de chaleur	1 (2)	0	0	0	0
Évènements d'intérêts					
Neuropathie périphérique	7 (15)	0	0	0	0
Réactivation du virus Epstein-Barr	1 (2)	1 (2)	5 (11)	0	0
Réactivation du Cytomégalovirus	0	1 (2)	1 (2)	0	0
Infection à adénovirus	0	0	0	0	1 (2)
Zona	0	1 (2)	0	0	0
Autre infection virale	0	0	3 (7)	0	0
Sepsis bactérien	0	0	0	0	1 (2)
Nocardiose invasive suspectée	0	0	0	1 (2)	0

Tableau 14b. Effets secondaires associés au bortezomib selon les grades du CTCAE v4.0.

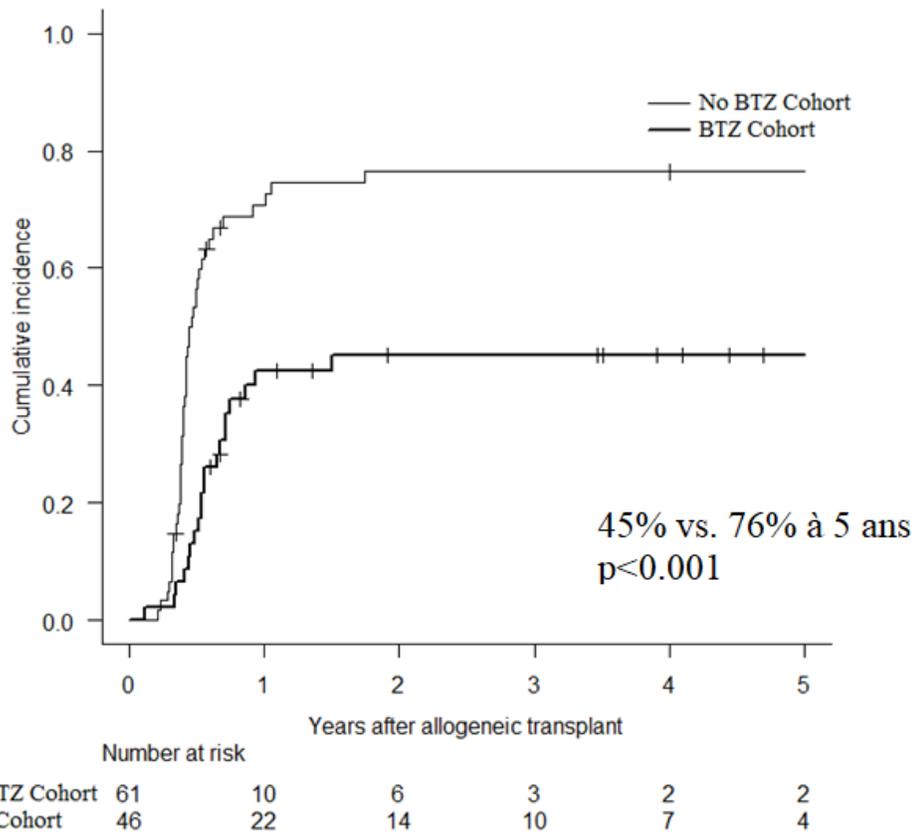


Figure 5a. Incidence de première initiation des corticostéroïdes systémiques pour le traitement de la GVH chronique.

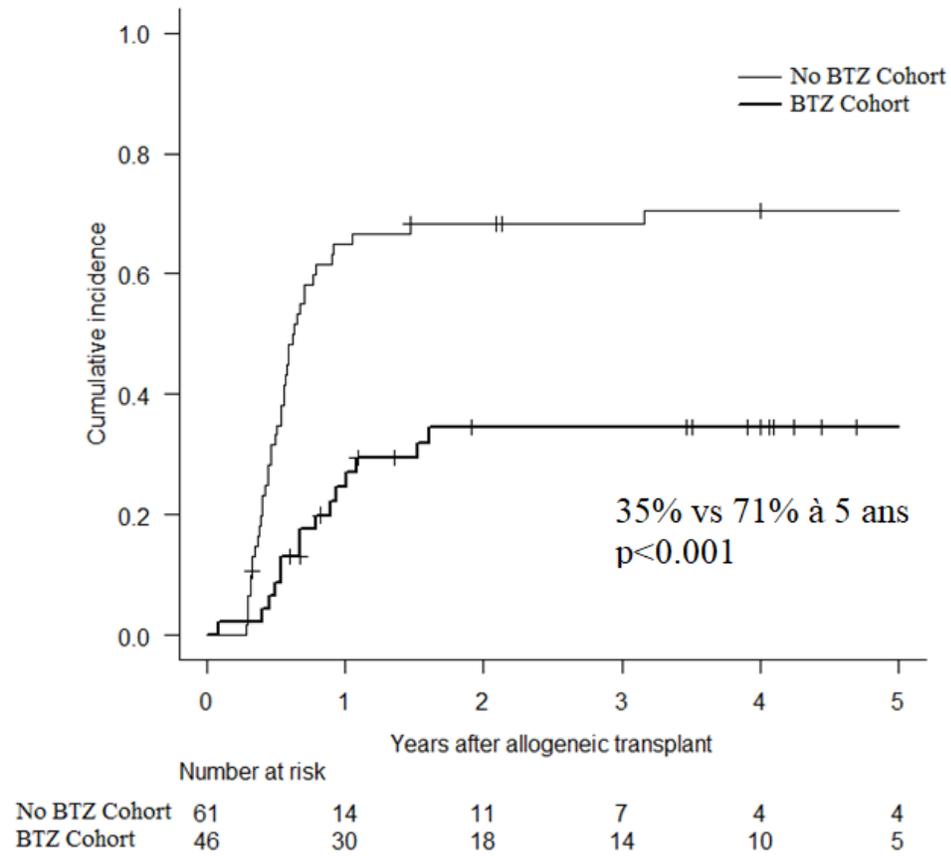


Figure 5b. Incidence de reprise du tacrolimus pour le traitement de la GVH chronique.

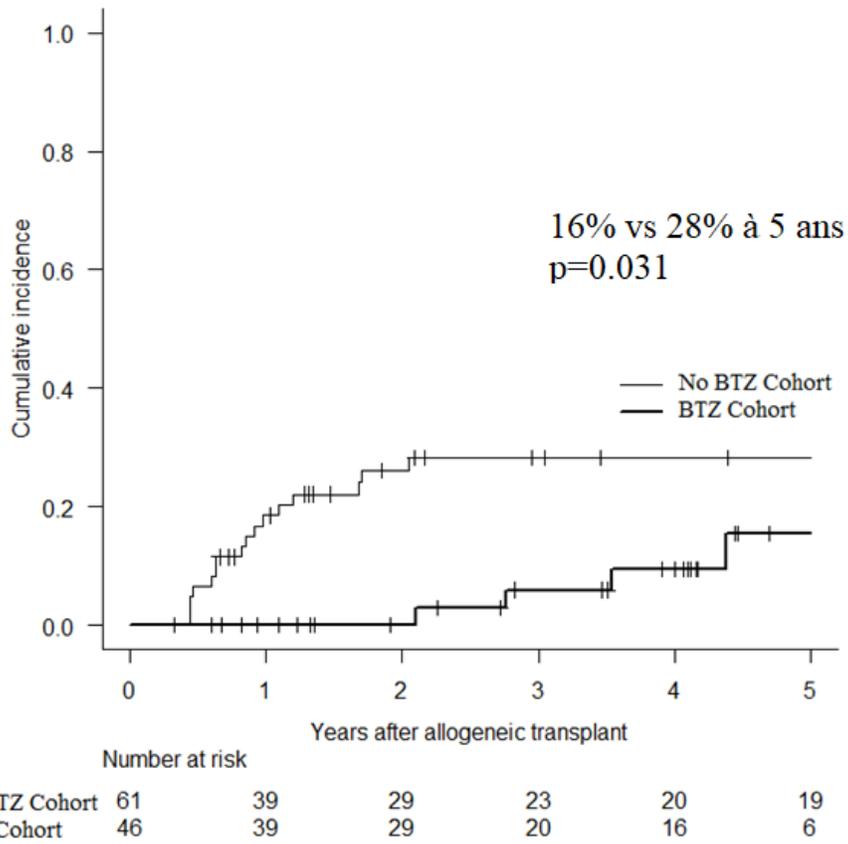
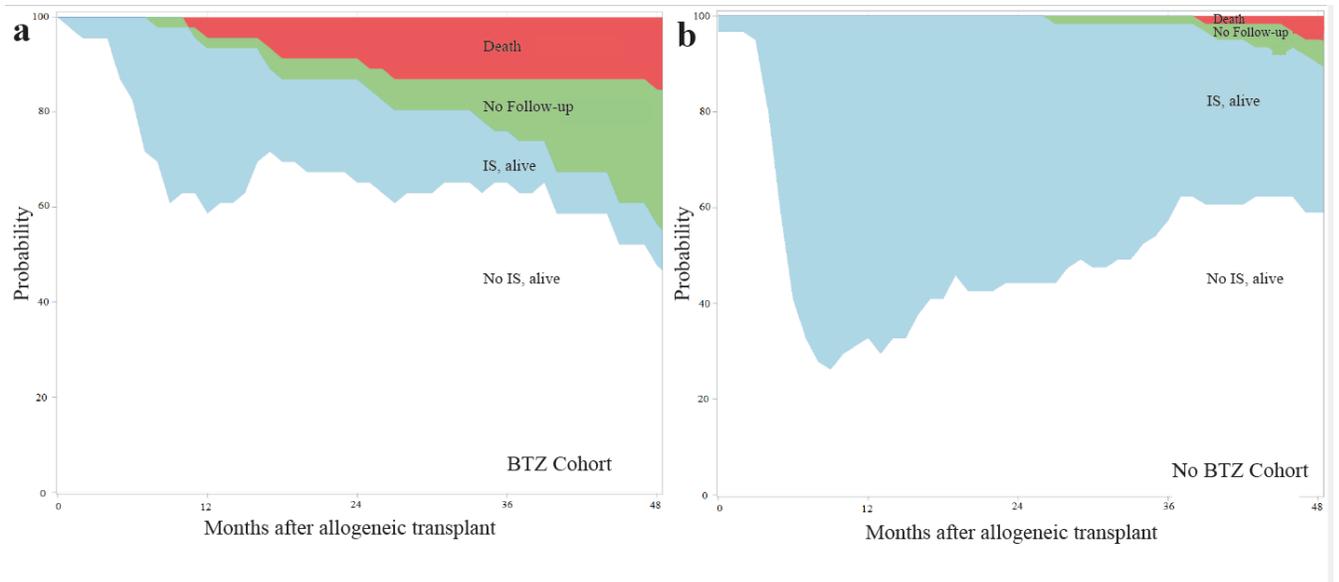


Figure 5c. Incidence d'initiation du mycophénolate mofétile pour le traitement de la GVH chronique.



Figures 6 a et b. La probabilité d'être vivant et sans immunosuppresseur à 3 ans post-allogreffe était de 77% chez les patients de la cohorte bortezomib (figure 5a) et de 56% dans la cohorte contrôle (figure 5b.).

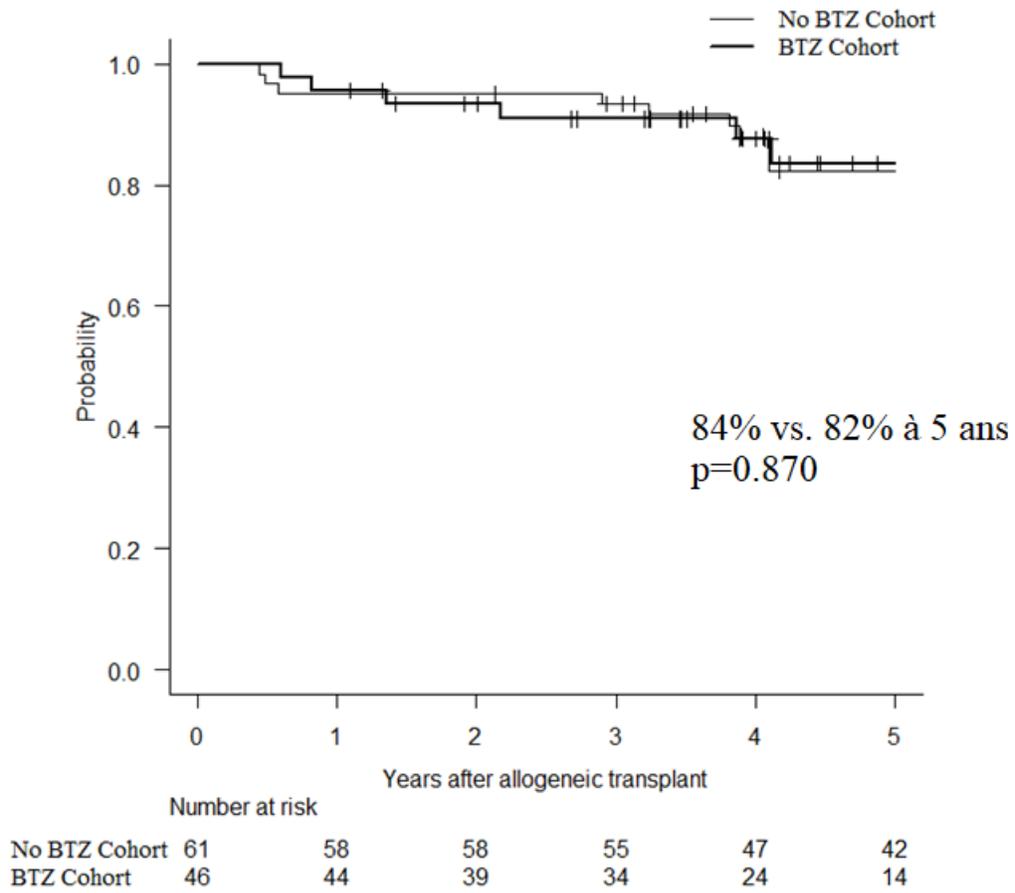


Figure 7a. Survie globale (OS) des patients ayant reçu ou non du bortezomib (BTZ) en entretien.

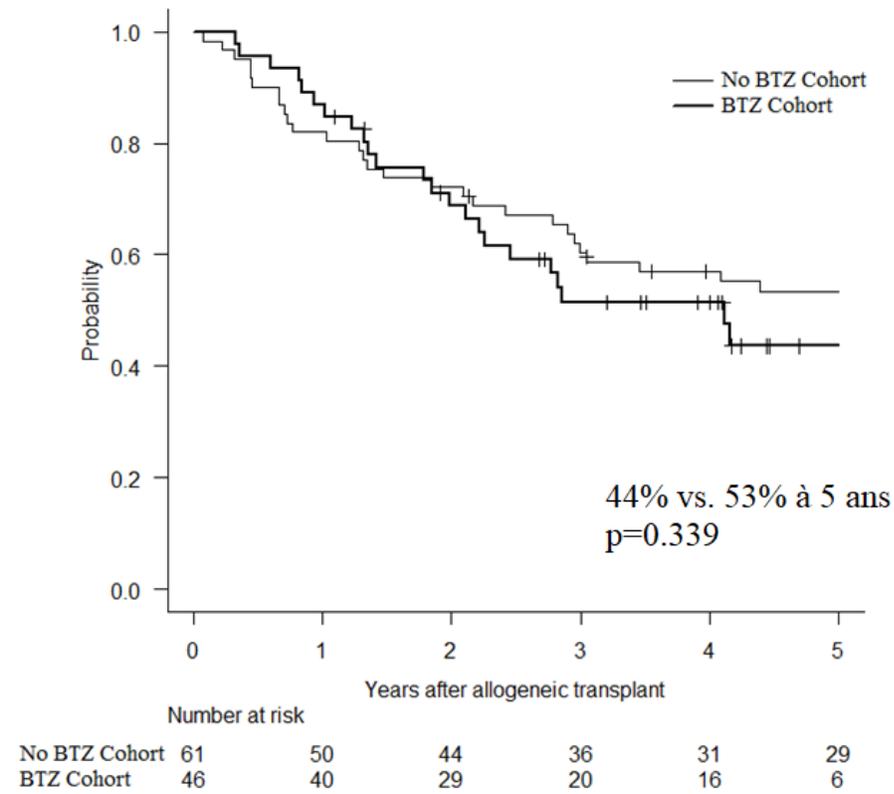


Figure 7b. Survie sans progression (PFS) des patients ayant reçu ou non du bortezomib (BTZ) en entretien.

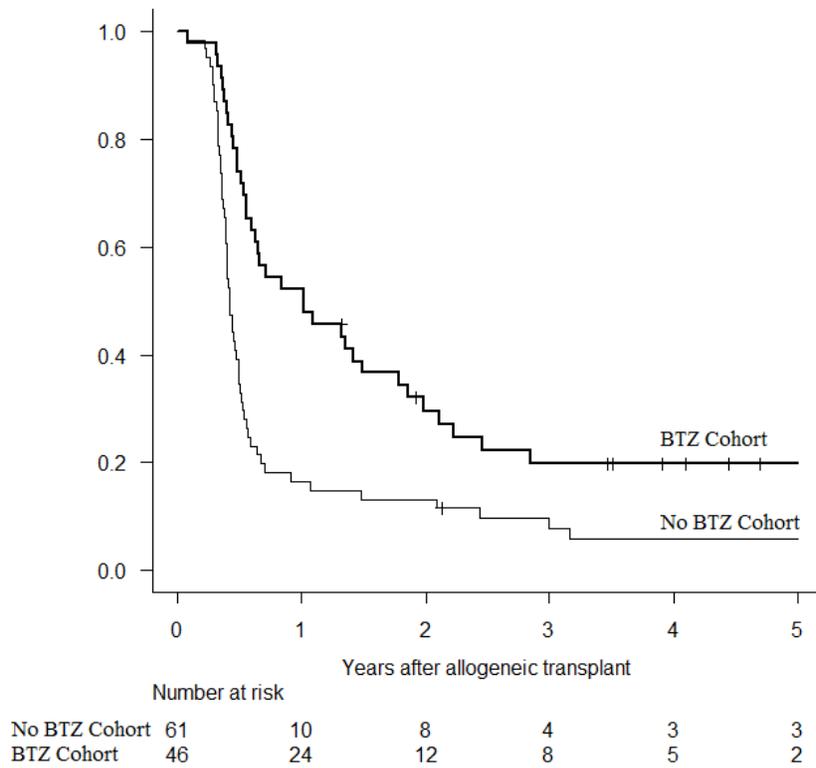


Figure 8. La survie sans rechute ni maladie du greffon contre l'hôte (GRFS) chez les patients ayant reçu ou non du bortezomib (BTZ) en entretien.

Article

Bortezomib maintenance after allogeneic transplantation in myeloma patients lowers incidence and severity of chronic graft-versus host disease

Jean-Sébastien Claveau, Richard LeBlanc MD, Imran Ahmad MD, MSc, Jean-Sébastien Delisle MD, PhD, Sandra Cohen MD, Thomas Kiss MD, Nadia M Bambace MD, Lea Bernard MD, Silvy Lachance MD, Denis Claude Roy MD, Guy Sauvageau MD, PhD, Olivier Veilleux MD, Jean Roy MD

Division of Hematology, Oncology and Transplantation, Maisonneuve-Rosemont Hospital and Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

Keywords: Multiple myeloma, chronic GVHD, bortezomib

Conflicts of interest: The authors declare no conflict of interest

Corresponding author :

Jean-Sebastien Claveau

E-mail: claveau.jean-sebastien@mayo.edu

Mayo Clinic Rochester

200 1st Street SW

Rochester, MN

55905

Introduction

Multiple myeloma (MM), the second most common hematologic malignancy (141), remains a deadly disease with a median overall survival over 6 years since the development of proteasome inhibitor and immunomodulatory drugs (134). Despite a curative potential in 30-40% of newly diagnosed myeloma patients, allogeneic (allo) hematopoietic stem cell transplant (HCT) is still hampered by high rates of relapse and chronic graft-versus host disease (GVHD) limiting its use (58, 142).

Excluding relapse, chronic GVHD represents the most important cause of late morbidity, occurring in 30 to 70% of patients (143, 144). Chronic GVHD, which may impair several organs, is also associated with prolonged immunosuppression increasing the risk of infections, organ dysfunction and secondary neoplasms (145, 146). Importantly, chronic GVHD is a key determinant of quality of life, performance status, symptoms burden and ability to return to work after HCT (147-149).

The reversible proteasome inhibitor bortezomib (BTZ) has shown effectiveness in induction therapy (150, 151), consolidation (152) and treatment of relapsed/refractory MM (153, 154). BTZ has also led to a survival benefit when used as maintenance after autologous (auto) HCT, particularly in patients with deletion 17p (128). In addition, several lines of evidence link BTZ to the modulation of inflammatory and immune responses by interfering with apoptosis, cell cycle and recognition of antigens (131, 155). BTZ inhibits dendritic cells by altering Toll-like receptor 4 (TLR4) signaling while inducing selective induction of alloreactive T cell apoptosis,

which is directly related to the control of chronic GVHD (130, 156). BTZ may also suppress GVHD by downregulating T-cell chemotactic movement toward GVHD target organs (157) and inhibiting germinal center B (91, 158). Its activity also includes blocking transcription factor NF- κ B pathway involved in regulation of immune and inflammatory responses (159).

Clinically, a few studies have shown that BTZ is effective for prevention and treatment of chronic GVHD in patients with relapsed myeloma (156, 160, 161). We and others have used BTZ maintenance with the aim of decreasing progression after allo HCT with an acceptable safety profile (129, 162). Interestingly, we observed a lower incidence of chronic GVHD at 24 months in our recently published cohort of 39 MM patients who underwent BTZ maintenance, thus suggesting a clinical benefit. The aim of this study was to further explore whether BTZ maintenance decreases the incidence and severity of chronic GVHD and its impact on immunosuppression duration.

Materials and Methods

This study was conducted at Maisonneuve-Rosemont Hospital in Montréal, a tertiary care institution affiliated to Université de Montréal and accredited by the Foundation for Accreditation of Cellular Therapy since 2007. Informed consent was obtained from all patients and this study was approved by our institutional review board. Using the 2014 NIH criteria, 2 investigators (JR and JSC) retrospectively and independently reviewed data on chronic GVHD including incidence, time of occurrence, initial end organ distribution and organ distribution at maximum NIH severity score within 2 years of diagnosis(2). All patients were followed by authors of this paper (except JSC and RL), who are experienced HCT physicians. Each organ distribution was clearly indicated in the physicians' structured notes and were used for chronic

GVHD assessment. In case of disagreement between investigators collecting the information, the case was discussed between them to come to an agreement. In case of persistent disagreement, a third investigator (IA) was asked to make a final decision. They also evaluated the use and duration of systemic immunosuppressive treatments. Immunosuppressive treatments consisted of oral or intravenous immunosuppressants and extracorporeal photopheresis. Data on topical therapy (steroid creams, dexamethasone mouthwash, oral budesonide or beclomethasone) was not collected. Acute GVHD was evaluated with the modified Glucksberg and IBMTR criteria (63, 64).

Patients were eligible if aged between 18-65 years with newly diagnosed MM and measurable disease. Patients were required to have received a BTZ-containing induction regimen with achievement of at least partial response followed by an upfront auto-allo HCT. For this study, we compared two successive cohorts. We included all consecutive patients with allo transplant from 2008-2014. None of these patients received maintenance after HCT. Then, from November 2014 to January 2022, we offered to all patients a maintenance treatment with BTZ after allo transplant. Some refused for personal reasons (n=3) or were excluded due to \geq grade 2 peripheral neuropathy (n=2) or $>$ 3 months of lenalidomide maintenance after autologous transplantation (n=1). These patients were included in the no BTZ cohort.

Patients who received donor lymphocyte infusions (DLIs) for graft failure or relapse were excluded. Graft-versus-host prophylaxis has already been described in previous papers (59, 162-164). Briefly, patients with a 6/6 HLA compatible sibling donor were conditioned with fludarabine 150 mg/m² and cyclophosphamide 1500 mg/m². GVHD prophylaxis consisted of oral tacrolimus 3 mg BID starting on day (D)-8 (target level: 8-12 nmol/L) with complete

tapering by D+100 and oral mycophenolate mofetil (MMF) 15 mg/kg BID from D+1 to D+50 without taper. 8/8 HLA-matched unrelated donor recipients received a conditioning of fludarabine 90 mg/m² and TBI 2 Gy. GVHD prophylaxis consisted of tacrolimus 3 mg BID starting D-4 and tapered off by D+180 with MMF 15 mg/kg TID orally from D+1 to D+100 without taper. Starting D+120, patients in the BTZ cohort received 1.3 mg/m² subcutaneously every 14 days for a maximum of 26 doses. BTZ was discontinued in case of disease progression, drug interruption \geq 8 weeks or in presence of \geq grade 3 excessive toxicity despite dose modification. Standard treatment of moderate to severe chronic GVHD at our institution during the study period consisted of front-line systemic corticosteroids (prednisone or methylprednisolone) 1 mg/kg, followed by tacrolimus as second line (target level: 5-10 nmol/L) and mycophenolate mofetil 15 mg/kg BID as third line of treatment. Extracorporeal photopheresis (introduced in 2012) and ruxolitinib (introduced in 2017) were most often used as a third or fourth line of therapy. Patients who received at least one dose of BTZ were included in the BTZ cohort.

Statistical analysis

Cumulative incidences of acute GVHD, chronic GVHD, progression and nonrelapse mortality (NRM) were estimated using competing-risk methods. Graft failure and death without GVHD were competing risks for acute or chronic GVHD. Progression and NRM were mutual competing risks. Fine and Gray regression models were used to determine the multivariable association and interaction of baseline characteristics with outcome. Landmarks were used to report the association of GVHD at various time points. Cox counting process was used to assess duration of immunosuppression, intake of immunosuppressants was considered as a time-dependent variable. Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were estimated using the Kaplan-Meier method. Cumulative incidences and survival were counted from D 0

of allo HCT. Graft-versus-host disease (GVHD)-free relapse-free survival (GFRS) was defined as the first event among grade 3-4 acute GVHD, chronic GVHD requiring systemic immunosuppressive treatment, disease relapse, and death from any cause after allo HCT.

Due to small numbers of patients with genital and musculoskeletal involvement, these data were excluded from organ involvement analysis. Donor age and type (sibling or matched unrelated), recipients' age, sex, CD34+ cell dose infused, ABO mismatch, CMV status and presence of grade II-IV/grade III-IV acute GVHD were variables used for all multivariate analyses. Overlap GVHD was considered as chronic GVHD for statistical analysis (2). Evaluation of incidence, severity, and organ involvement by chronic GVHD at initial presentation required a minimum of 9 months of follow-up after HCT, whereas organ involvement at maximum NIH score was assessed in patients with a minimum of 2 years of follow-up. Statistical analyses were carried out on SAS (version 9.4, SAS Institute) and R (v4.1.1, The R Foundation for Statistical Computing). Data lock date was June 30th, 2021, for both cohorts.

Results

Between June 2008 and September 2020, 110 consecutive newly diagnosed MM patients underwent a planned tandem auto-allo HCT in our institution. Two patients who received donor lymphocyte infusions for early progression (n=2) and one for graft failure (n=1) were excluded, leaving 46 patients in the BTZ cohort and 61 in the no BTZ (control) cohort. Thirty-seven and 15 patients of these groups were previously reported in separate studies (59, 133). Patients' demographics and donors' characteristics are presented in Table 1.

Both groups were similar for median age at time of allo HCT, sex distribution, immunoglobulin isotypes, ABO mismatch, donor/recipient CMV status and sex mismatch. Patients in the BTZ

group had younger donors (40 vs 51 years), more unrelated donors (61 vs 11%), ISS III stage (35% vs 11%), patients with high-risk cytogenetics (65 vs 33%) and shorter median follow-up (4.2 years vs 8.2 years, $p < 0.001$). Median number of allogeneic peripheral blood stem cells infused was not significantly different. All patients fully engrafted. In the BTZ cohort, the median number of doses received was 26 (range 1-26).

GVHD incidences

Incidences of grade II-IV and III-IV acute GVHD on D+180 were similar at 17.4% (95%CI: 8.1-29.7%) vs 23.0% (95%CI: 13.3-34.2%, $p = 0.784$) and 10.9% (95%CI: 3.9-21.8%, $p = 0.809$) vs 6.6% (95%CI: 2.1-14.7%, $p = 0.246$) in the in BTZ and no BTZ cohort, respectively. Incidence of grade II-IV acute GVHD at D+180 was also similar among recipients of a sibling donor and matched unrelated donor (21.1% vs 19.4%, $p = 0.778$).

At 2 years, incidences of overall (61.2% vs 83.6%, $p = 0.001$, Fig. 1a), moderate/severe (44.5% vs 77.0%, $p < 0.001$, Fig. 1b) and severe chronic GVHD (11.2% vs 27.4%, $p = 0.041$, Fig. 1c) were all significantly lower in the BTZ cohort. Median time of chronic GVHD onset was delayed in BTZ recipients (D+203; range 117-841) compared to controls (D+151; range 87-1155). Four patients in the BTZ and 7 in the control cohort were found to have chronic/overlap GVHD before D+120.

In a multivariate analysis, only BTZ maintenance (HR 0.49; 95%CI: 0.25-0.96, $p = 0.038$) was an independent risk factor for chronic GVHD. Predictor for moderate/severe chronic GVHD was not receiving BTZ (HR 0.37; 95%CI: 0.18-0.79, $p = 0.010$)

GVHD end-organ involvement

Among all patients who developed chronic GVHD, we observed at initial diagnosis a lower incidence of mouth (43% vs 67%, $p=0.018$) and eyes (9% vs 41%, $p=0.001$) involvement following BTZ maintenance, with a trend for less intestine (0% vs 8%, $p=0.069$) and liver (24% vs 41%, $p=0.098$) disease (Table 2a). Among patients who developed moderate to severe chronic GVHD initially, only mouth was less frequently involved (5% vs 19%, $p=0.038$) in BTZ recipients (Table 2b). At time of maximum NIH score, mouth (62% vs 79%, $p=0.067$), eyes (41% vs 60%, $p=0.066$), skin (38 vs 57%, $p=0.098$) and liver (36% vs 57%, $p=0.062$) involvement tended to be less frequently observed in BTZ recipients after 2 years of follow-up (Table 2a). In patients who developed moderate to severe chronic GVHD, mouth (21% vs 40%, $p=0.075$) and skin (28% vs. 47%, $p=0.091$) involvement also tended to be less common in BTZ recipients having at least 2 years of follow-up (Table 2b). Two (4%) and 10 (16%) patients were diagnosed with sclerodermatous chronic GVHD in the BTZ and no BTZ cohorts, respectively ($p=0.065$). In addition, only one patient (2%) in the BTZ cohort was diagnosed with bronchiolitis obliterans compared to 3 (5%) in the no BTZ cohort ($p=0.633$).

GVHD therapy

The cumulative incidence of first initiation of systemic steroids at 5 years was significantly lower in BTZ maintenance recipients (45.1% vs 76.4%, $p<0.001$, Fig. 2a). The cumulative incidence of tacrolimus resumption at 5 years was also lower in this population (34.5% vs 70.6%, $p<0.001$, Fig. 2b). Similarly, the cumulative incidence of first initiation of MMF (15.5% vs 28.2%, $p=0.031$, Fig. 2c) was also lower in BTZ recipients.

Few patients received extracorporeal photophoresis treatments (2.6% vs 4.1% $p=0.666$) or ruxolitinib (7.5% vs 4.1%, $p=0.392$) with no difference between cohorts.

Probabilities of being alive and ON systemic immunosuppressants at 3 years were 11% in BTZ recipients, in contrast to 38% in controls (Fig. 3a, 3b).

Probabilities of being alive and OFF systemic immunosuppressants at 3 years were 77% in BTZ recipients, in contrast to 56% in controls. Considering intake of immunosuppressants as a time-dependent variable, the probability of being on systemic IS was significantly lower in BTZ recipients (HR 0.60, 95% CI 0.36-0.98, p=0.046).

Duration of tacrolimus (HR 1.86, 95%CI: 1.04-3.33, p=0.037) intake was significantly longer in the control cohort following counting process univariate analysis, while only a trend for systemic steroids was observed (HR 1.45, 95%CI: 0.95-2.19, p=0.083). Duration of tacrolimus intake remained significantly longer in controls (HR=1.93, 95%CI: 1.06-3.78, p=0.029) following counting process multivariate analysis, whereas we observed again only a trend for systemic steroids (HR 1.45, 95%CI: 0.91-2.33, p=0.121). Duration of MMF intake was similar in both groups in univariate and multivariate analysis.

Bortezomib toxicities and causes of discontinuation

The most frequent causes leading to BTZ omission or permanent discontinuation were active infection and relapse (Table 3a). The main grade 3-5 toxicities observed in the BTZ cohort were liver transaminitis and Epstein-Barr virus reactivation (Table 3b).

Survival and disease progression

The 5-year PFS and OS were similar at 43.6% (95%CI 27.2-58.9%) and 83.5% (95%CI 65.8-92.5%) vs 53.3% (95%CI: 39.9-65.0%) and 82.2 (95%CI: 69.4-90.1%) in patients receiving or not BTZ, respectively (Fig. 4a and 4b, p=0.339 and p=0.870). In multivariate analysis, we

found that patients presenting moderate-severe chronic GVHD as a time dependent variable had no obvious risk of progression (HR 0.60; 95%CI: 0.25-1.35, p=0.135). However, there was a trend for a higher risk of progression in patients with high-risk cytogenetics (HR 2.05, CI 95% 0.93-4.41, p=0.076). Other covariables used for this multivariate analysis were ISS and patients with BTZ maintenance or not. GFRS at 5-year was 19.7% and 5.7% in the BTZ and no BTZ cohort, respectively (Fig. 4c, p<0.001).

Similarly, NRM at 3 and 5 years were 6.6% (95%CI: 1.7-16.5%) and 10.6% (95%CI: 3.0-23.7%) vs 3.3% (95%CI: 0.6-10.3) and 5.2% (1.3-13.2%) (p=0.327). Cumulative incidences of disease progression at 3 and 5 years were also not different at 41.8% (95%CI: 26.7-56.3%) and 45.8% (95%CI: 29.4-60.8%) in patients receiving BTZ vs 36.3% (95%CI: 24.3-48.3%) and 39.9% (95%CI: 27.4-52.1%) in controls (p=0.545) (Fig. 4d). Causes of death in the BTZ cohort were disease progression (n=3), infection with severe acute GVHD (n=2) and sudden death (n=1), whereas they were disease progression (n=9), infection (n=1), acute GVHD (n=1), bronchiolitis obliterans (n=2) and secondary neoplasia (n=1) in controls.

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study evaluating the impact of BTZ maintenance on incidence and organ distribution of chronic GVHD according to NIH criteria and duration of main immunosuppressive drugs such as steroids, tacrolimus and mycophenolate mofetil. We report a significant benefit of BTZ maintenance in lowering both overall and moderate-severe chronic GVHD incidences. Overall, patients receiving BTZ also initially presented with less mouth and eyes involvement. Unsurprisingly, less moderate-severe chronic GVHD also led to decreased use of systemic steroids, MMF and tacrolimus in the BTZ cohort, with more patients alive without immunosuppression 3 years after allo HCT. A lower incidence of chronic GVHD

and prevalence of systemic immunosuppressive therapy after auto-allo HCT may explain the good quality of life scores recently reported in our prospective phase II study (162). Additionally, incidence of neuropathy was quite low in our study, probably due to an every two-week BTZ schedule administration limited in time (maximum of 26 doses per patient).

Our observations of lower incidence and severity of chronic GVHD are in line with animal and clinical studies. Pai et al. demonstrated that BTZ can be used to successfully treat chronic GVHD in mice and patients with steroid-refractory disease (91). Kröger et al. reported that consolidation with BTZ 1.3 mg/m² intravenously days 1, 4, 8, and 11 to 18 MM patients 8 months after allo transplant was safe with a low incidence of limited and extensive chronic GVHD (44%) (163). More recently, Green et al. also published their experience in a prospective phase II study with BTZ maintenance every 14 days for 9 months beginning at a median of 79 days (range 63-103) after allo HCT. Among their 21 patients, the incidence of moderate-severe chronic GVHD at 2 years was somewhat lower (35%) than in our cohort (43.6%) with no report that manifestations were modified by BTZ maintenance. In contrast, we report a lower incidence of grade II-IV acute GVHD incidence compared to their cohort (17.9% vs 60%) (129). Differences in donor type, conditioning and GVHD prophylaxis regimens as well BTZ initiation timing (D+120), duration (12 months) and number of doses administered may explain discrepancies between our results and those of Green et al.

Recently, in a phase I study, Caballero-Velázquez et al. showed that adding BTZ (D-9 and D-2) to a conditioning regimen of fludarabine and melphalan with a combination of tacrolimus, sirolimus and BTZ on days +1, +4 and +7 for GVHD prophylaxis was safe and associated with an incidence of grade II-IV acute GVHD of 35% and chronic GVHD of 55% at 2 years (161). In another phase II trial, Reinoso-Segura et al. used the same conditioning regimen with BTZ,

tacrolimus and methotrexate as GVHD prophylaxis in 24 relapsed patients, with BTZ continued D+70 (165). Patients in complete remission (CR) at D+100 also received lenalidomide on D+180 until relapse or toxicity. Patients not in remission received 4 cycles of lenalidomide, BTZ and dexamethasone (VRD) consolidation. After completion of consolidations, these patients received maintenance therapy as described for patients in CR. Cumulative incidence of moderate-severe chronic GVHD at 2 years was similar to our study (30%) but their D+100 incidence of grade II-IV acute GVHD was higher (39%). Different BTZ administration schedules in different patient populations with concomitant use of lenalidomide make again comparisons difficult. In our BTZ cohort, a weak impact of BTZ on acute GVHD was expected because maintenance was started later, on D+120.

In a contemporary cohort of MM patients who underwent upfront auto-allo HCT between 2008 and 2020, we report remarkably low 5-year NRM rates of 5.5% to 8.8% in patients receiving or not BTZ maintenance, similar to Green et al. for their subset of newly diagnosed MM patients. Improvement in donor selection, supportive care and the use of the co-morbidity index (166, 167) to select potential transplant candidates may explain our low NRM. To date, there seems to be no benefit of BTZ maintenance on progression in our cohort. This could be potentially explained by more patients with ISS III (41%) and high-risk cytogenetics (62%) in the BTZ maintenance group. Considering that patients receiving BTZ had a worse prognostic profile, our observation of similar OS and PFS between both groups is quite intriguing and possibly explained by the ability of allo transplant to overcome high-risk cytogenetics (56, 57, 168). Longer follow-up will be needed to clarify the impact of BTZ maintenance on progression, as relapse becomes infrequent 7 years after allo HCT (59, 121). Finally, we notice that although the majority of allo HCT recipients survive more than 5 years, less than one-quarter of patients in the BTZ and almost no patient in the no BTZ group do so without

complication. This is a remarkable improvement considering multiple complications associated with allo transplantation in MM.

This single-institution, non-randomized study has some limitations, including its retrospective nature and the fact that indication for allo HCT has changed over time, as only young (≤ 50 years old) or patients with high-risk cytogenetics are now considered for allo HCT in our institution since 2014. This change in practice is reflected in the baseline characteristics of the more recently transplanted population. Our small sample size did not allow us to study less frequently involved organs (genital tract, joints) by chronic GVHD and precise the impact of BTZ at time of maximum NIH score. Additionally, replicating our initial findings with another independent cohort would have strengthened our observations but was not feasible due to small numbers of patients receiving upfront allo HCT in our institution or worldwide. There were differences in conditioning and immunosuppressive regimen between cohorts, with more unrelated donors in the BTZ group, which should have led to a similar or even higher incidence of chronic GVHD (115, 169, 170). Our reported lower incidence of chronic GVHD after BTZ maintenance in this patient population further supports the positive impact of this drug.

In conclusion, we report that BTZ maintenance 1.3 mg/m² SC every 2 weeks for one year starting D+120 after upfront tandem auto-allo HCT decreased both incidence and severity of chronic GVHD, leading to less use of systemic steroids, MMF and tacrolimus. We also observed less mouth and eye involvement at initial diagnosis, suggesting that BTZ maintenance impact is mostly on mucosae. Overall, the immunosuppression burden was significantly lower in patients receiving BTZ. Although our observations need to be confirmed in larger numbers of patients, we believe that our BTZ maintenance strategy could be considered as a valid option

in MM receiving allo HCT in order to lessen the impact of chronic GVHD and improve quality of life. Finally, our observations pave the way to the development of prospective studies using BTZ for chronic GVHD prevention after allo HCT for other diseases than MM.

Conflicts of interest

The authors declare no competing interests.

Acknowledgements

This work was supported by the Myeloma Canada Chair of Université de Montréal and the Maryse and William Brock Chair in Applied Research into Stem Cell Transplantation. The authors wish to thank Mélissa Fournier Martinez, Yu Lin Luo, Myriam Hébert and Céline Nkoué for data collection. JSD and DCR are members of ThéCell, Quebec Cell, Tissue and Gene Therapy Network of FRQS.

Funding

This work was supported by the Myeloma Canada Chair of Université de Montréal and the Maryse and William Brock Chair in Applied Research into Stem Cell Transplantation.

Author Contributions

JSC conceived and planned this retrospective study, wrote the protocol, acquired data, supervised quality control of data, performed statistical analyses, wrote the manuscript (including first version). RL conceived and planned this retrospective study, wrote the protocol, analyzed data, wrote the manuscript (including first version). IA reviewed the study, acquired data, analyzed data, supervised statistical analyses, wrote the manuscript.

JSD acquired data, wrote and revised the manuscript. SC acquired data, revised the manuscript. TK acquired data, revised the manuscript. NMB acquired data, revised the manuscript. LB acquired data, revised the manuscript. SL acquired data, revised the manuscript. DCR acquired data, revised the manuscript. GS acquired data, revised the manuscript. OV acquired data, revised the manuscript. JR conceived and planned this retrospective study, wrote the protocol, acquired data, supervised quality control of data, analyzed data and wrote the manuscript (including first version).

Data availability statement

The datasets generated during and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

	BTZ N=46 (%)	No BTZ N=61 (%)	P-value
Median age at allogeneic HCT	52 (35-65)	51 (31-64)	0.314
Male sex	24 (52)	37 (61)	0.433
Diagnosis			0.604
IgG	19 (41)	30 (49)	
IgA	14 (30)	18 (30)	
IgM	1 (2)	0 (0)	
Biclonal	1 (2)	0 (0)	
Light chain only	10 (22)	10 (16)	
Non-secretory	1 (2)	3(5)	
ISS			< 0.001
I	13 (28)	21 (34)	
II	14 (30)	13 (21)	
III	16 (35)	7 (11)	
Unknown	3 (7)	20 (33)	
Cytogenetics			< 0.001
High-risk	30 (65)	20 (33)	
Normal	11 (24)	11 (18)	
Unknown	5 (11)	30 (49)	
Donor			< 0.001
Sibling	18 (39)	54 (89)	
Unrelated	28 (61)	7 (11)	
Median donor age	40 (19-74)	51 (23-67)	0.001
ABO mismatch			0.228
None	27 (59)	40 (66)	
Minor	9 (20)	7 (11)	
Major	8 (17)	14 (23)	
Bidirectional	2 (5)	0 (0)	
Female donor to male recipient	14 (25)	19 (31)	1.000
CMV status (donor/recipient)			0.414
-/-	22 (48)	25 (41)	
+/-	10 (22)	9 (15)	
-/+	7 (15)	17 (28)	
+/+	7 (15)	10 (16)	
Median CD34+ cells x 10⁶/kg	8.0	8.1	0.280
Median follow-up (years)	4.2	8.2	<0.001

Table 1. Baseline patients' characteristics in patients who received bortezomib (BTZ)

maintenance or not. HCT: hematopoietic cell transplant; ISS: international staging system;

CMV: cytomegalovirus.

Organ	At onset of chronic GVHD (%)			At time of maximum NIH severity score (%)		
	BTZ N=46	No BTZ N=61	P-value	BTZ N=39	No BTZ N=58	P-value
Mouth	20 (43)	41 (67)	0.018	24 (62)	46 (79)	0.067
Eyes	4 (9)	25 (41)	0.001	16 (41)	35 (60)	0.066
Skin	14 (30)	26 (43)	0.229	15 (38)	33 (57)	0.098
Lungs	1 (2)	1 (2)	1.000	1 (3)	6 (10)	0.236
Intestine	0 (0)	5 (8)	0.069	4 (10)	11 (19)	0.391
Liver	11 (24)	25 (41)	0.098	14 (36)	33 (57)	0.062

Table 2a. Shown are incidences of organ involvement among patients with mild to severe chronic GVHD who received bortezomib (BTZ) maintenance or not.

Organ	At onset of chronic GVHD (%)			At time of maximum NIH severity score (%)		
	BTZ N=46	No BTZ N=61	P-value	BTZ N=39	No BTZ N=58	P-value
Mouth	2 (5)	11 (19)	0.038	8 (21)	23 (40)	0.075
Eyes	0 (0)	2 (3)	0.505	6 (15)	16 (28)	0.218
Skin	7 (15)	16 (25)	0.235	11 (28)	27 (47)	0.091
Lungs	1 (2)	0 (0)	0.398	1 (3)	5 (9)	0.396
Intestine	0 (0)	0 (0)	-	1 (3)	6 (10)	0.238
Liver	6(8)	8 (12)	1.000	9 (23)	12 (21)	0.806

Table 2b. Shown are incidences of organ involvement among patients with moderate to severe chronic GVHD who received bortezomib (BTZ) maintenance or not.

	Patients with dose omission* N=12 (%)	Patients with permanent discontinuation N= 11 (%)
Relapse	0	7 (64)
Active infection	7 (58)	0
Hemorrhagic cystitis	1 (8)	0
Acute GVHD	1 (8)	0
Pancytopenia/thrombocytopenia	2 (17)	1 (9)
Pancreatitis	0	1 (9)
Malaise	3 (25)	2 (18)
Abnormal liver function tests	2 (17)	0

Table 3a. Shown are causes of doses omission and permanent discontinuation in patients who received bortezomib maintenance.

Bortezomib-related adverse events					
N=46 (%)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Non-hematologic					
Rash	1 (2)	3 (7)	1 (2)	0	0
Nausea	5 (11)	4 (9)	0	0	0
Vomiting	2 (4)	0	0	0	0
Diarrhea	0	0	1 (2)	0	0
Constipation	0	2 (4)	0	0	0
Liver transaminitis	16 (35)	8 (17)	7 (15)	2 (4)	0
Dyspepsia	1 (2)	1 (2)	0	0	0
Fatigue	7 (15)	1 (2)	0	0	0
Fever	1 (2)	0	0	0	0
Headache	1 (2)	0	0	0	0
Muscular pain	0	2 (4)	0	0	0
Hot flashes	1 (2)	0	0	0	0
Adverse events of interest					
Peripheral neuropathy	7 (15)	0	0	0	0
Epstein-Barr virus reactivation	1 (2)	1 (2)	5 (11)	0	0
Cytomegalovirus reactivation	0	1 (2)	1 (2)	0	0
Adenovirus infection	0	0	0	0	1 (2)
Varicella zoster	0	1 (2)	0	0	0
Other viral infection	0	0	3 (7)	0	0
Bacterial sepsis	0	0	0	0	1 (2)
Suspected disseminated nocardiosis	0	0	0	1 (2)	0

Table 3b. Shown are bortezomib-related possible, probable or very likely adverse events using CTCAE v4.0 grades.

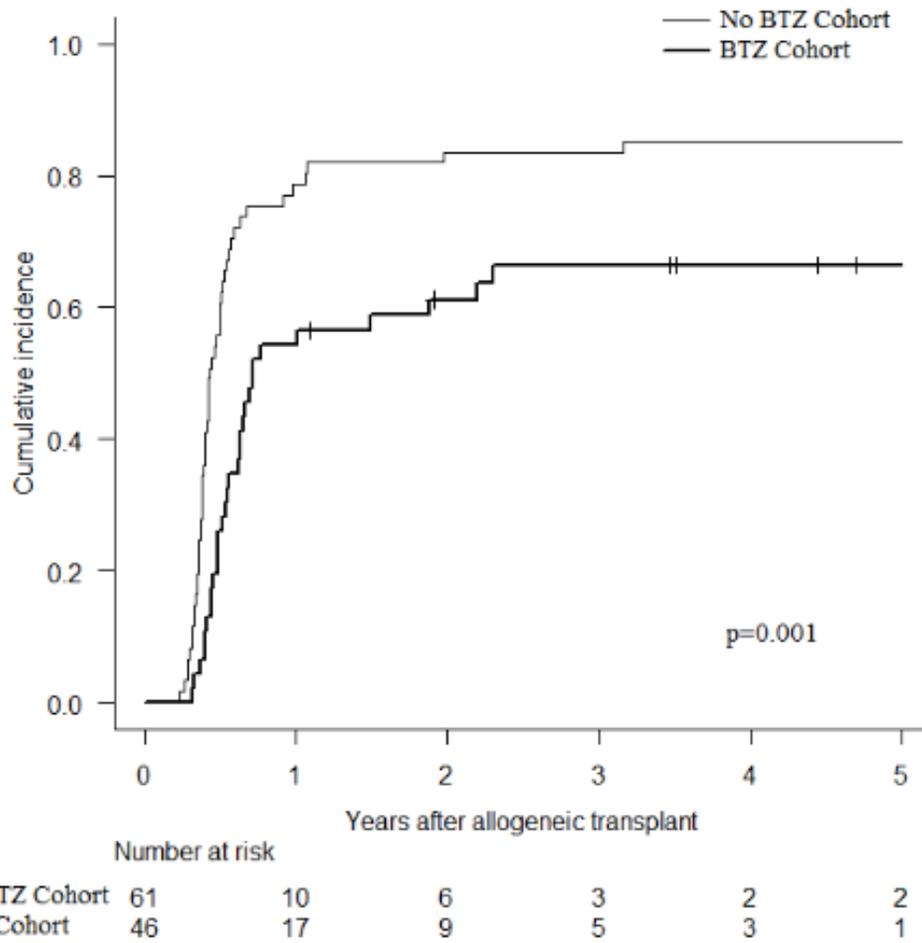


Figure 1a

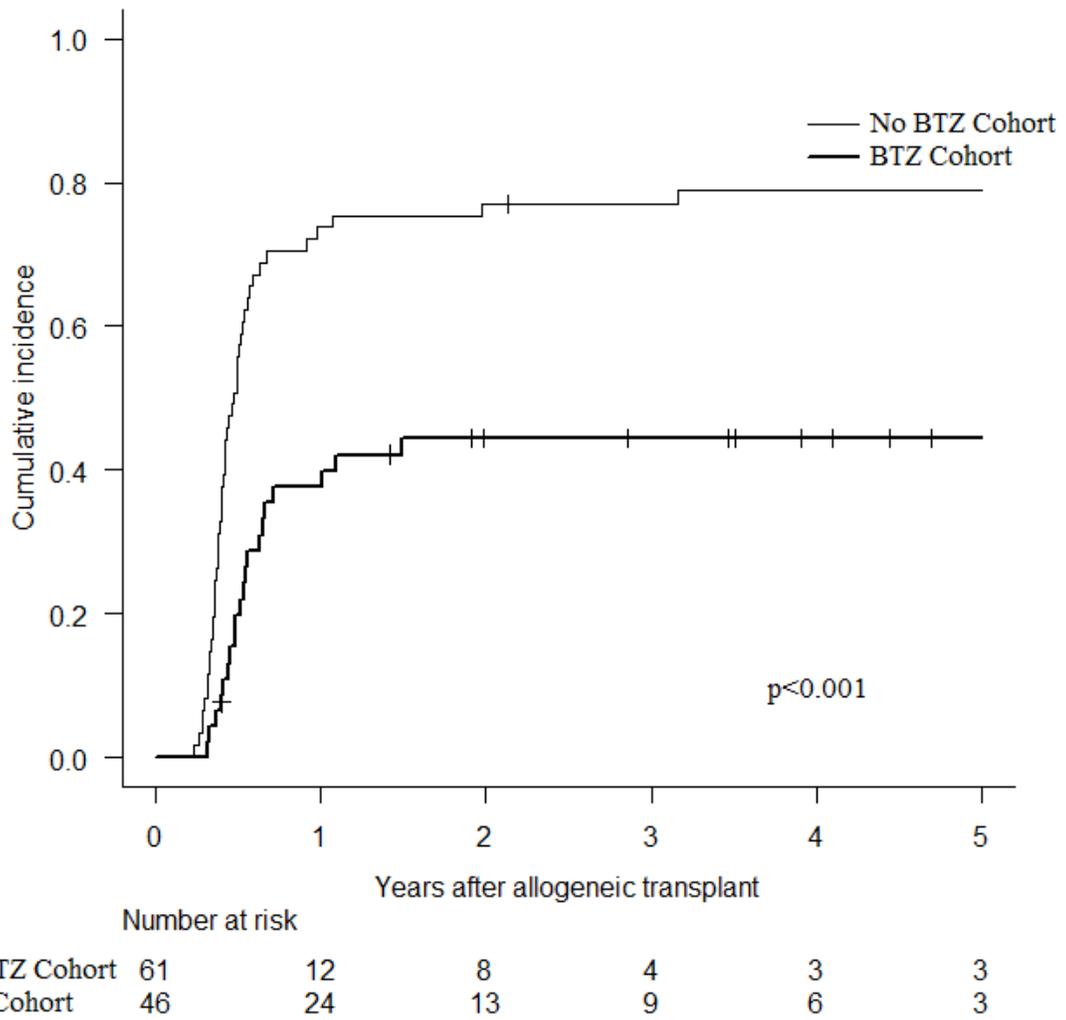


Figure 1b.

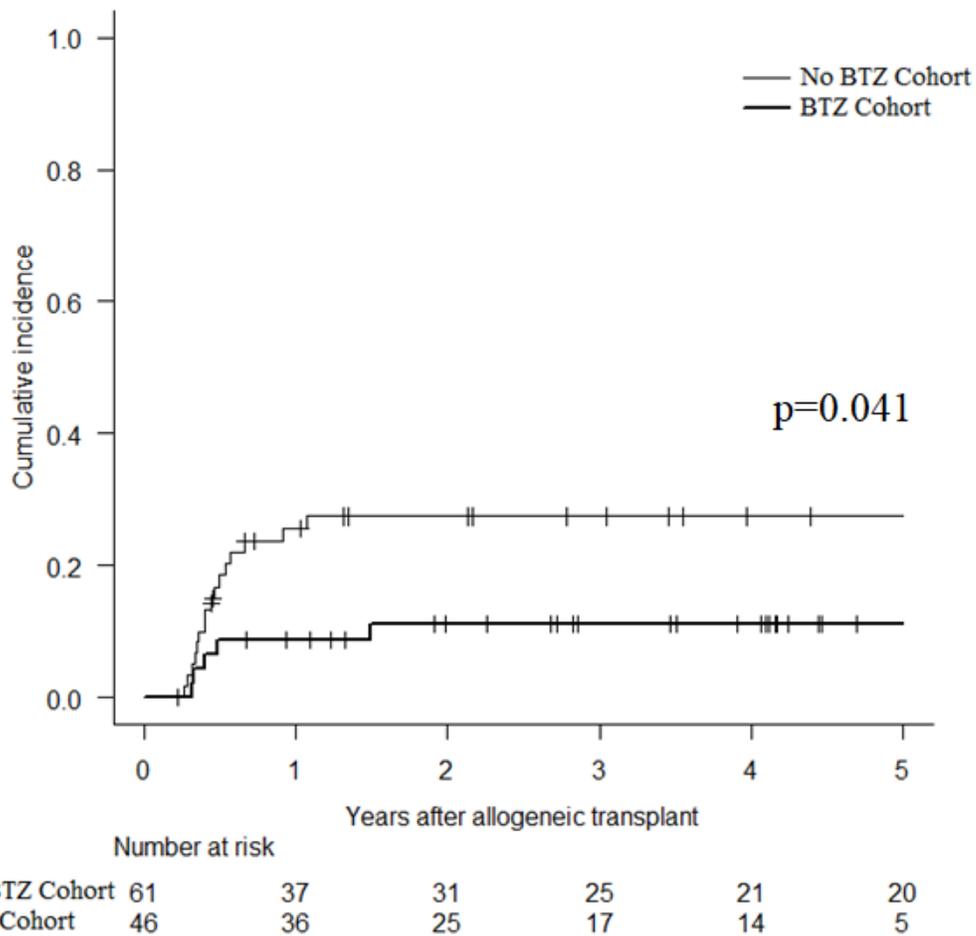
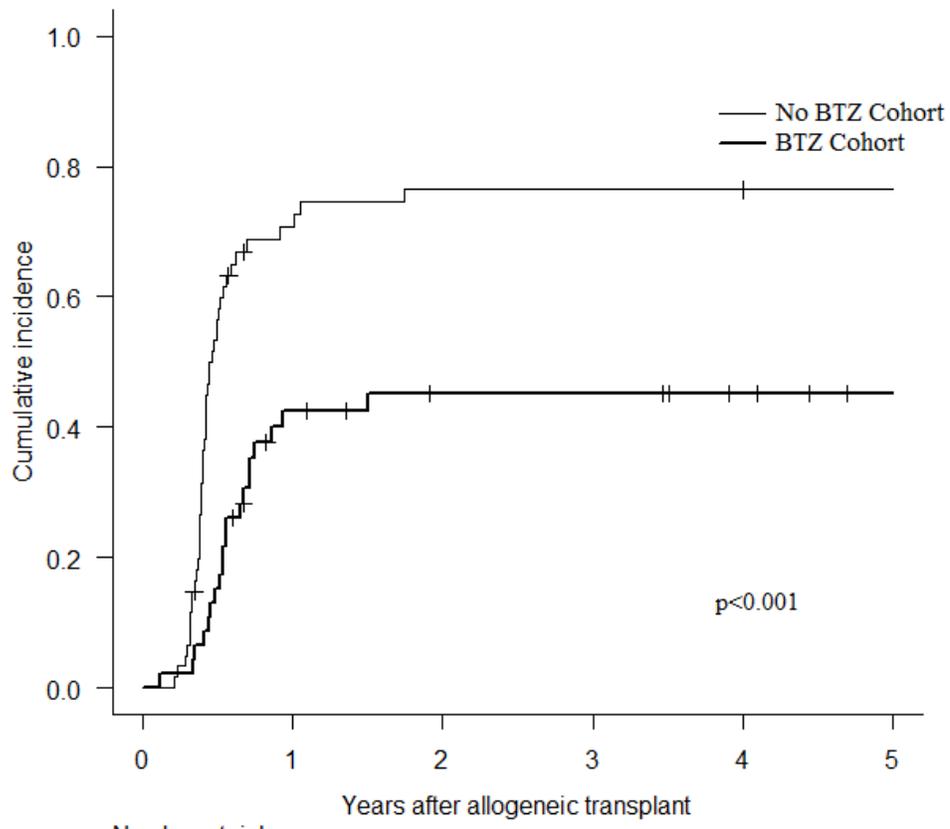


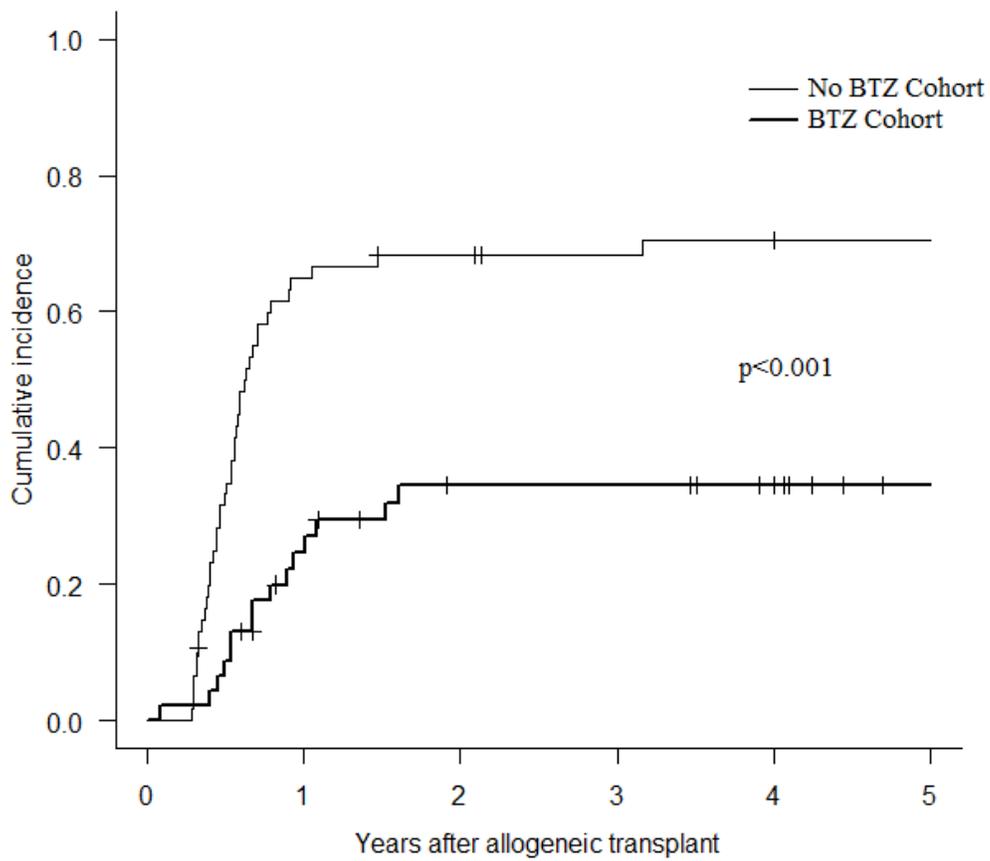
Figure 1c.

Figure 1: (a) Overall incidence of chronic GVHD, (b) incidence of moderate to severe chronic GVHD (maximum grade) and (c) incidence of severe chronic GVHD after tandem auto-allo transplant with or without bortezomib (BTZ) maintenance.



	Number at risk					
	0	1	2	3	4	5
No BTZ Cohort	61	10	6	3	2	2
BTZ Cohort	46	22	14	10	7	4

Figure 2a.



	Number at risk					
	0	1	2	3	4	5
No BTZ Cohort	61	14	11	7	4	4
BTZ Cohort	46	30	18	14	10	5

Figure 2b.

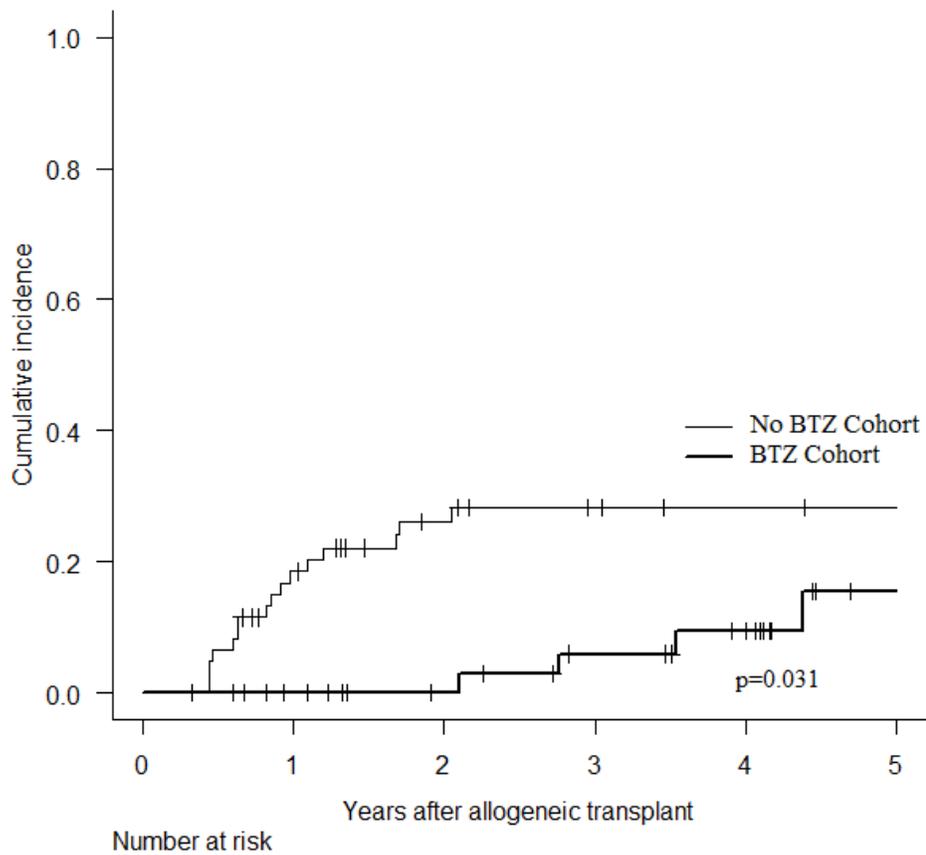


Figure 2c.

Figure 2a: (a) Cumulative incidence of systemic steroids initiation, (b) cumulative incidence of tacrolimus resumption, and (c) cumulative incidence of mycophenolate mofetil initiation in patients who received or not bortezomib maintenance.

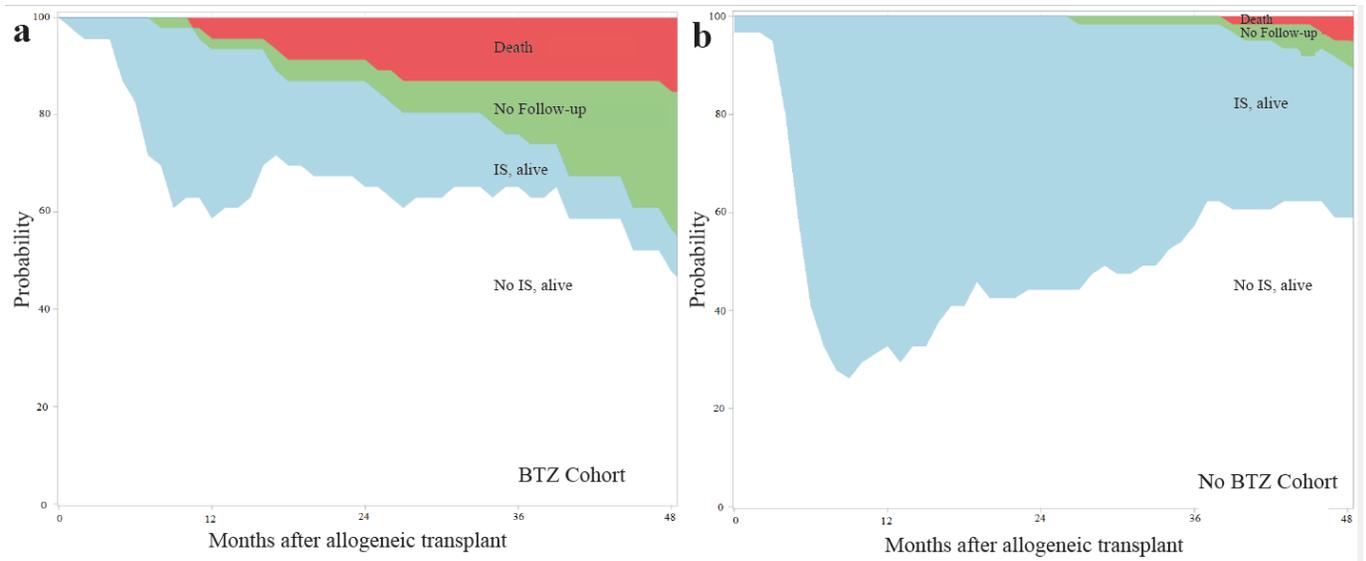


Figure 3. Shown is the immunosuppression (IS) burden in (a) recipients of bortezomib maintenance and (b) in recipients without maintenance after transplant.

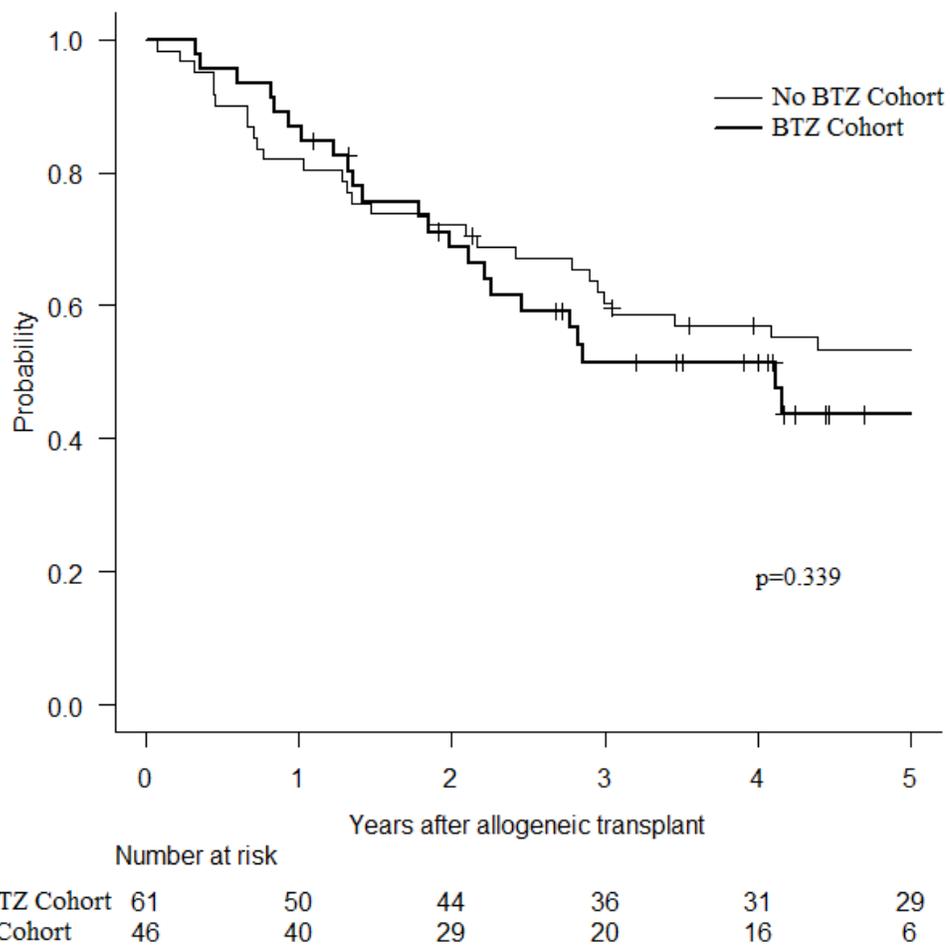


Figure 4a.

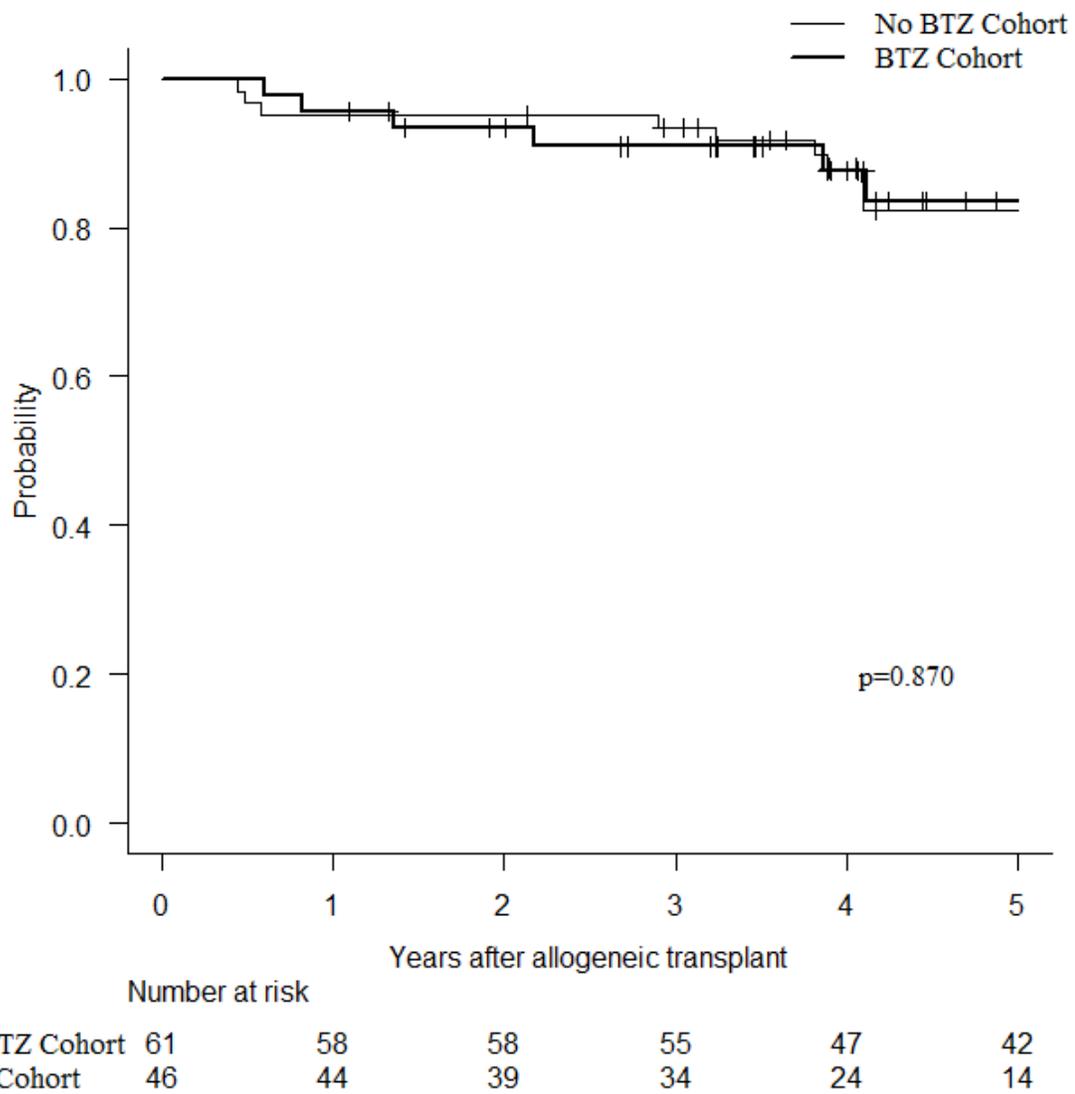


Figure 4b.

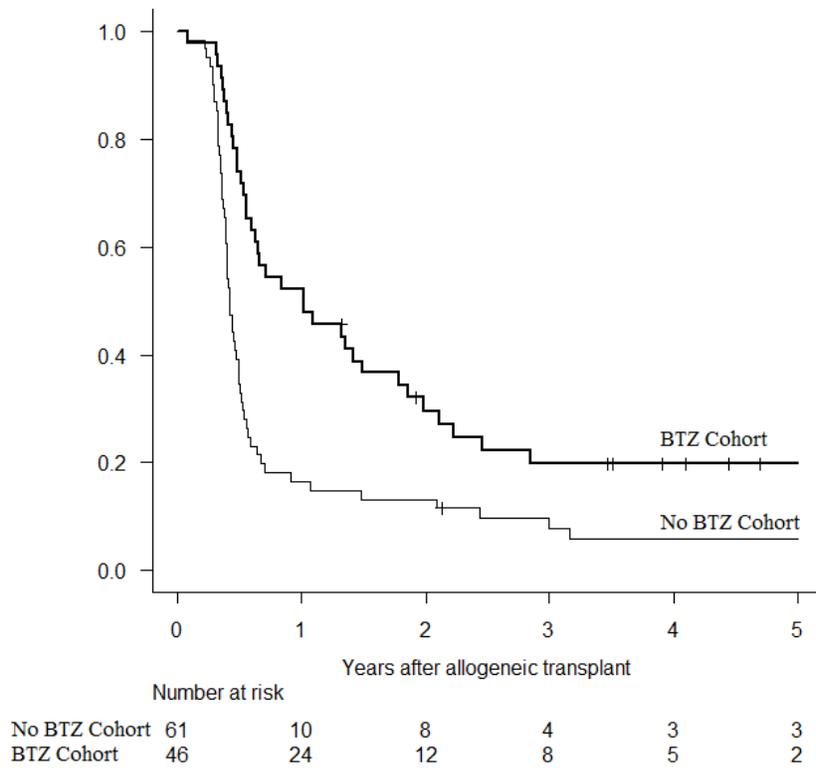


Figure 4c.

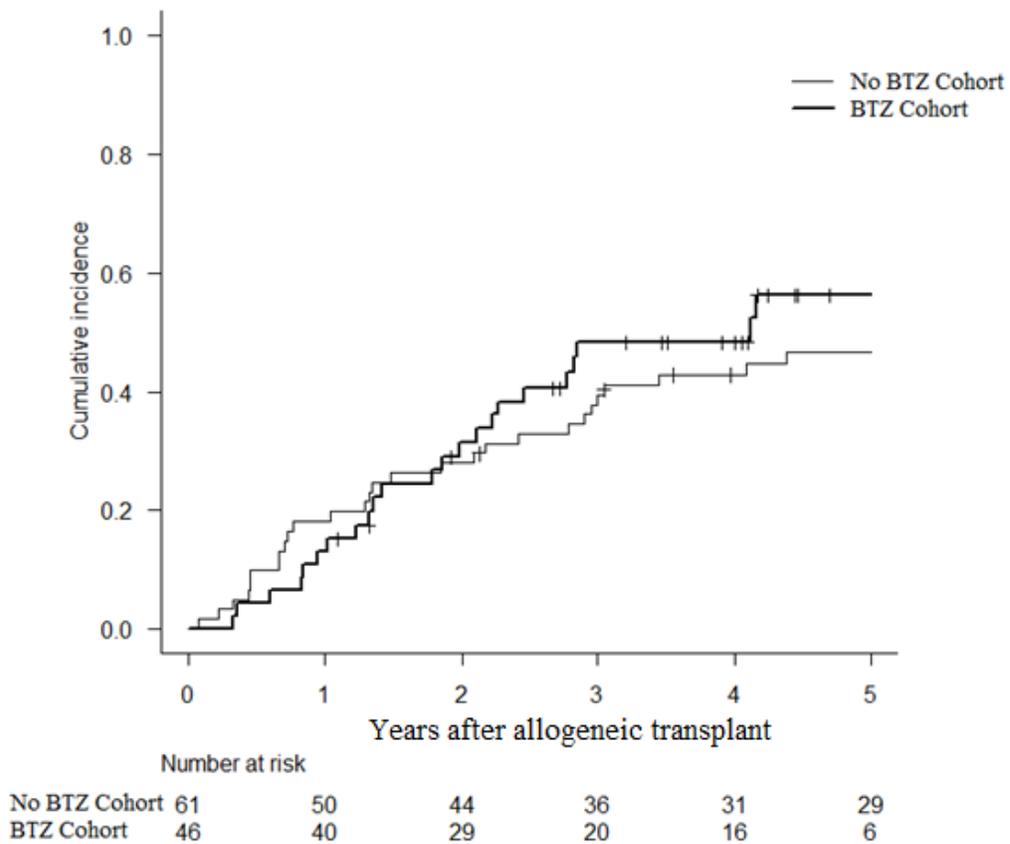


Figure 4d.

Figure 4 (a) Progression-free survival and (b) overall survival in newly diagnosed myeloma, (c) graft-versus-host disease (GVHD)-free relapse-free survival (GFRS), and (d) cumulative incidence of relapse in patients who received (lower curve) or not bortezomib (BTZ) maintenance after tandem auto-allo transplant.

Discussion des principaux résultats obtenus avec cette étude

Résultats principaux

L'incidence globale de la GVH chronique est significativement diminuée

Notre étude a permis de démontrer une diminution significative de l'incidence de GVH chronique chez les patients ayant reçu du BTZ en entretien.

Une diminution de l'incidence de la GVH chronique a déjà été rapportée dans plusieurs études animales et cliniques. Pai et al. ont démontré que la GVH chronique pouvait être traitée avec du BTZ chez des souris (91). Green & al ont également démontré, dans une étude prospective de phase II, une incidence de GVH chronique (35%) similaire à la nôtre chez 21 patients allogreffés ayant reçu du BTZ (129). Plus récemment, un groupe espagnol a démontré qu'un régime immunosuppresseur constitué de BTZ, tacrolimus et sirolimus était efficace pour diminuer significativement l'incidence de GVH chronique. Le BTZ était alors administré au jour 1, 4 et 7 post-allogreffe (161). L'incidence de GVH chronique modérée à sévère rapportée dans cette étude était de 55% à 2 ans, l'incidence cumulative de rechute 46% et la mortalité sans progression de 24% à 1 an. Dans une autre étude, ce même groupe a démontré une incidence de GVH chronique similaire à la nôtre suite à un régime de prévention de la GVH aiguë incluant le tacrolimus, le méthotrexate et le BTZ. Dans cette dernière étude, le BTZ était continué après le jour 70 post allogreffe et du lénalidomide était également ajouté entre le jour 100 et 180 pour diminuer le risque de rechute (171). L'incidence de GVH chronique modérée à sévère était de 25%, l'incidence cumulative de rechute était de 28.5% et la NRM de 21.1%.

Nous avons également observé dans notre étude une diminution significative de la GVH chronique modérée à sévère, celle qui est la plus néfaste pour les patients cliniquement car associée à la prise prolongée d'immunosuppresseurs systémiques. De plus, le délai avant

l'apparition des premiers symptômes de GVH chronique était retardé de 3 à 6 mois chez les patients de la cohorte BTZ comparativement à la cohorte contrôle. Ceci est remarquable considérant une diminution de presque 50% de l'incidence de la GVH chronique modérée à sévère dans notre cohorte expérimentale. Nous pouvons également nous questionner à savoir si la poursuite de l'entretien au BTZ après la 2^{ème} année suivant l'allogreffe n'aurait pas eu un impact encore plus bénéfique à long terme.

Il est important de souligner que les patients avec un donneur non apparenté sont surreprésentés dans la cohorte avec BTZ, alors que l'incidence de GVH chronique est généralement plus fréquente après ce type de greffe (115, 169, 170). Une cohorte enrichie avec des receveurs de greffons provenant de donneurs non apparentés chez qui on observe une incidence moindre de GVH chronique vient donc appuyer encore davantage l'effet bénéfique de l'entretien au BTZ.

La durée de la prise d'immunosuppression est significativement diminuée

De manière attendue, la diminution de l'incidence et de la sévérité de la GVH chronique a également mené à une diminution de la prise et de la durée d'immunosuppresseurs systémiques chez les patients du groupe BTZ. En effet, l'incidence d'initiation de corticostéroïdes systémiques, de tacrolimus et de MMF était significativement diminuée chez les patients du groupe BTZ comparativement au groupe contrôle. Ceci pourrait donc fort probablement expliquer les excellents résultats de qualité de vie rapportés dans l'étude de LeBlanc R. et al. chez des patients ayant eu un entretien au BTZ (133).

Certains organes sont plus épargnés par la GVH chronique

En plus de diminuer l'incidence et la sévérité de la GVH chronique, nous avons démontré qu'un entretien au BTZ permettait de diminuer l'atteinte de certains organes cibles. En effet, nous avons observé une diminution significative de l'atteinte globale au niveau buccal, oculaire,

cutané et hépatique. Les atteintes modérées à sévères au niveau buccal et cutané étaient également diminuées de manière significative chez les patients ayant reçu le BTZ comparativement au groupe contrôle. Malheureusement, compte tenu de la rareté des atteintes génitales et articulaires, il n'a pas été possible de préciser l'impact du BTZ sur ces organes.

Faible toxicité du bortezomib

Les patients du groupe BTZ ont présenté de la fatigue (15% grade 1), des enzymites hépatiques (35% de grade 1, 17% de grade 2 et 15% de grade 3) et des neuropathies périphériques (15% de grade 1). Ces symptômes étaient les effets secondaires les plus fréquemment rapportés en lien avec la prise du BTZ dans notre étude. Les causes les plus fréquentes d'arrêt temporaire ou permanent du BTZ étaient une infection active ou une progression du myélome. Un total de 86% des doses prévues fut administré, ce qui témoigne également d'une faible toxicité.

Le prise de BTZ en entretien a eu peu d'impact sur l'incidence et la sévérité de la GVH aiguë, contrairement à certaines autres études (172) qui ont dû être arrêtées car l'administration post allogreffe de BTZ avait été associée à une incidence élevée pouvant dépasser 50%. Cette augmentation de la GVH aiguë a également été rapportée chez des patients avec un MM ayant reçu du lénalidomide post-allogreffe en combinaison avec le BTZ (173, 174). Certains cliniciens pensent que cette problématique est secondaire à la combinaison de ces 2 médicaments lors d'un entretien précoce post-allogreffe (<3-6 mois). Toutefois, le mécanisme exact expliquant cette augmentation de l'incidence de la GVH aiguë n'a pas été encore élucidé. Notre étude suggère plutôt que lorsqu' administré après le jour +120, le BTZ est sécuritaire et n'est pas associé à aucun signal d'incidence accrue de GVH aiguë retardée.

Absence d'impact du BTZ sur la survie globale et la survie sans progression

Aucune différence significative en termes d'OS et de PFS n'a encore été démontrée dans cette étude. Toutefois, notre étude n'était pas faite de manière à avoir une puissance suffisante pour démontrer une possible différence. De plus, compte tenu de l'évolution de nos connaissances en greffe chez les patients avec un MM, les indications ont évolué au cours des dernières années. En effet, au début des années 2000, l'allogreffe de cellules souches était fréquemment proposée aux patients avec un myélome et un donneur familial compte tenu du nombre limité de modalités thérapeutiques. Avec les avancées thérapeutiques des dernières années, l'allogreffe a été réservée pour les jeunes patients présentant une maladie à haut risque ou à très haut risque. L'allogreffe a été remplacée par d'autres traitements, tels les anticorps monoclonaux (ex. : daratumumab) souvent par crainte des cliniciens des différentes complications en lien avec l'allogreffe dont la NRM et la GVH chronique.

La cohorte de patients ayant reçu du BTZ était caractérisée par des personnes ayant un score ISS plus élevé et ayant plus d'anomalies cytogénétiques à haut risque. Tel que décrit plus haut, ceci est expliqué par les changements dans les indications d'allogreffe au cours des dernières années. La tendance observée quant à une diminution non significative de l'OS et la PFS des patients du groupe BTZ est donc fort probablement secondaire à une cohorte enrichie avec des patients ayant une maladie à haut risque. Il sera intéressant de comparer la survie lorsque la médiane de suivi de nos patients aura atteint entre 7 et 10 ans dans chacun de nos 2 groupes, alors que les rechutes sont très peu nombreuses. Il est aussi important de noter que notre étude a démontré un faible taux de NRM, fluctuant entre 5.5% et 8.8% dans nos 2 cohortes étudiées, ce qui vient démontrer la possibilité de diminuer de manière importante les complications avec une meilleure sélection des patients et l'utilisation d'un régime de conditionnement NMA, avec ou sans entretien de BTZ.

Mécanismes potentiels d'action du bortezomib pour prévenir la GVH chronique

Tel que mentionné précédemment, le BTZ inhibe de manière réversible l'activité de la chymotripsine-like au niveau du protéasome 26S. Ceci a pour effet d'arrêter le cycle cellulaire pendant la phase G2 et de causer l'apoptose des cellules myélomateuses. De plus, le BTZ semble aussi jouer un rôle au niveau réponse inflammatoire et immunitaire en interférant avec la reconnaissance des antigènes et en jouant un rôle dans l'apoptose cellulaire.

Le processus menant à la GVH chronique est complexe et implique une inflammation tissulaire précoce. Cette phase est principalement médiée par les macrophages, les neutrophiles, les cellules dendritiques, les lymphocytes B et différentes cytokines. Il se produit par la suite des lésions tissulaires, une inflammation chronique et une dysrégulation immunitaire. Ceci se produit car les réponses immunitaires de l'hôte ou du donneur sont incapables de contrôler de manière adéquate l'inflammation précoce apparue suite à la greffe en lien avec la dysrégulation des lymphocytes T régulateurs et des lymphocytes B alloréactifs. Les lymphocytes T CD4 vont produire l'IL-17 favorisant ainsi l'inflammation. Les lymphocytes T folliculaires vont produire l'IL-17 amplifiant également ce processus inflammatoire. Se produit aussi l'activation des lymphocytes T de type Th2 et Th17 favorisant une phase fibrotique par la sécrétion d'interleukines IL-13 et IL-17. On observe alors une réparation tissulaire aberrante et de la fibrose. L'activation des lymphocytes B avec les *colony-stimulating factor 1* amène une activation des monocytes et macrophages qui vont activer les myofibroblastes et la production de collagène. Ceci aura pour effet d'augmenter davantage la fibrose tissulaire. Ainsi, le BTZ joue fort probablement un rôle dans la deuxième phase de la GVH chronique en modifiant la dysrégulation immunitaire et la survenue de l'inflammation chronique.

Plus spécifiquement, la diminution de l'incidence et de la sévérité de la GVH chronique notée dans notre étude pourrait être expliquée par cette capacité du BTZ à moduler l'inflammation et la réponse immunitaire en interférant avec l'apoptose, le cycle cellulaire et la reconnaissance des antigènes. Le BTZ bloque l'activation de la transcription du facteur NF-kB impliqué dans la régulation immune et du système immunitaire. Le mécanisme impliqué dans ce blocage de l'activation de la voie de transcription du facteur NF-kB semble être l'apoptose des lymphocytes T activés qui normalement facilitent l'expression de cette voie (131).

En plus de la voie du NF-kB, une interférence avec les voies du IRF-3, IRF-8 et MAP kinase est également observée en lien avec la prise du BTZ et une diminution subséquente de la régulation de MYD88. Cette interférence semble responsable d'une diminution de l'activation des cellules dendritiques dérivées des monocytes. Plus précisément, la capacité de phagocytose et de production de cytokines de ces cellules dendritiques sont ainsi diminuées, avec, comme conséquence, une diminution de la réponse immunitaire et inflammatoire. De plus, le BTZ a la capacité d'altérer les *Toll-like receptor 4* (TLR4) tout en induisant une induction de l'apoptose des cellules T alloréactives (130).

Deux récepteurs de chemokines sont principalement associés à la GVH chronique, soit CCR7 et CXCR3. CCR7 joue un rôle dans la régulation du développement de la GVH en contrôlant une sous-population de lymphocytes mémoire. CXCR3, quant à lui, joue un rôle dans l'homéostasie et l'inflammation. Ce sont les chemokines CXCL9, CXCL10, CXCL11 et INF-gamma qui se lient à CXCR3 puis induisent une migration cellulaire. Toutefois, il a été démontré qu'une dose de BTZ peut diminuer la production de cytokines TH1, tels IFN-gamma et IL-2, ce qui a comme effet de prévenir la GVH. Nous émettons donc l'hypothèse que le BTZ régule l'expression des récepteurs CXCR3 et de CCR7 au niveau des lymphocytes T permettant

ainsi de diminuer l'incidence et la sévérité de la GVH chronique. (157, 175-177). Une autre hypothèse possible est que le BTZ réduise la production de cytokines tout en favorisant l'apoptose de lymphocytes T régulateurs par différentes voies de signalisation amenant ainsi une diminution de la réponse inflammatoire.

Forces et limites de l'étude

Sélection des participants

Actuellement, il est recommandé d'effectuer l'allogreffe en contexte d'étude clinique pour les patients atteints de myélome. En effet, compte tenu des nombreuses complications possibles, notamment la GVH chronique, plusieurs cliniciens sont réfractaires à utiliser cette approche chez les patients atteints d'un myélome. L'hôpital Maisonneuve-Rosemont est l'un des seuls au Canada offrant des allogreffes en première ligne dans un contexte de projet de recherche. Il existe donc un nombre limité de patients allogreffés chaque année et avons dû recruter des patients greffés à partir de 2008 pour obtenir une taille d'échantillon adéquate. Toutefois, ceci augmente les risques de biais de cohorte non-contemporaine. En effet, les greffés entre 2008-2014 n'ont pas eu d'entretien au BTZ, contrairement à la majorité des patients greffés entre 2014-2020. La majorité des patients du groupe contrôle ont donc été greffés avant 2014 et ceux du groupe BTZ après 2014. Ainsi, des changements au niveau de critères diagnostics et/ou des traitements (nature et séquence utilisées) de la GVH chronique pourraient théoriquement avoir contribué à un biais de cohorte non-contemporaine ou minimalement à une acuité diagnostique diminuée.

Les critères diagnostiques de la GVH chronique ont toutefois peu changé depuis 2005 (178). En effet, la gradation de l'atteinte d'organes est sensiblement la même depuis 2008. Les changements majeurs lors du consensus de 2014 concernaient particulièrement la définition de

la GVH « overlap », le remplacement du test de Schirmer par une évaluation en ophtalmologie, l'ajout des signes/symptômes de la GVH génitale chez les hommes et la modification des critères pour les atteintes génitales chez les femmes. Les critères pour la bronchiolite oblitérante ont été précisés en 2014 en plus de certains changements mineurs au niveau de la gradation de l'atteinte par organe. En ce qui concerne la gradation de l'atteinte globale, celle-ci est demeurée globalement inchangée entre 2005 et 2014 (2). Nous nous sommes basés sur les critères les plus récents pour le calcul de la sévérité globale de la GVH chronique pour chacun des patients.

Depuis 2008, les changements majeurs au niveau du traitement de la GVH chronique sont l'introduction de la photophorèse extracorporelle et du ruxolitinib. La photophorèse extracorporelle a été introduite vers les années 2010 au Québec et elle est utilisée principalement chez les patients réfractaires aux corticostéroïdes systémiques et inhibiteurs de la calcineurine (179-182). L'impact de ce changement est donc négligeable étant donné que même les premiers patients inclus dans notre cohorte devraient pouvoir avoir bénéficié de ce traitement dans le cas d'une GVH chronique réfractaire et persistante (1 seul patient de la cohorte BTZ et 4 de la cohorte contrôle ont eu des traitements de photophorèse extracorporelle).

Le ruxolitinib est maintenant utilisé comme 2^e ligne de traitement chez des patients ayant de la GVH chronique réfractaire aux corticostéroïdes systémiques. Ce traitement a été approuvé en septembre 2021 par la *Food and Drug Administration* et en mai 2022 par la *European Commission* pour le traitement de la GVH chronique (90). L'accès au Canada était donc plutôt limité compte tenu qu'il n'était pas couvert par les régimes d'assurances publics ou privés chez la majorité des patients. C'est donc une faible minorité de patients dans nos deux cohortes avec

GVH chronique réfractaire (4 dans la cohorte BTZ et 2 dans la cohorte contrôle) qui ont pu bénéficier de ce traitement.

Par ailleurs, lorsque nous observons les 2 cohortes étudiées, nous notons que les régimes de conditionnement et la prophylaxie contre la GVH étaient significativement différents entre les 2 groupes. En effet, une grande majorité des patients du groupe BTZ ont eu des greffes non apparentées. À l'inverse, les patients du groupe contrôle ont majoritairement reçu des greffes familiales. Ceci a donc influencé les régimes de conditionnements et prophylaxies prescrits. Toutefois, nous croyons que ces différences ont peu d'impact sur l'interprétation de nos résultats. En effet, tel qu'expliqué précédemment, nous aurions dû rencontrer une incidence augmentée de GVH chronique chez les patients ayant une greffe non apparentée (115, 170). Ceci aurait donc comme effet de défavoriser notre groupe expérimental.

De plus, nous avons observé une proportion plus élevée de maladie à haut risque dans le groupe expérimental comparativement au groupe contrôle. Ceci est probablement expliqué par une sélection plus stricte des patients éligibles à l'allogreffe dans les dernières années (les patients du groupe BTZ ont été greffés plus récemment que ceux du groupe contrôle). Cependant, il est remarquable de constater que la survie globale et la survie sans progression sont similaires dans nos deux cohortes, malgré cet excès de patients avec une maladie à haut risque dans le groupe BTZ. Ceci semble donc supporter les résultats de certaines études antérieures ayant démontré que l'allogreffe permet d'effacer le mauvais pronostic associé aux maladies à haut risque. (56).

Biais d'information

L'un des biais fréquemment retrouvé dans les études rétrospectives concerne la collecte des données. En effet, les dossiers papier et électronique de chacun des patients inclus dans l'étude ont été révisés dans le but d'évaluer les atteintes associées à la GVH chronique. L'évaluation

de la GVH chronique a été effectuée à chaque visite par un groupe de greffeurs chevronnés ayant déjà participé à de multiples études cliniques en lien avec l'évaluation de la GVH chronique par le passé. Nous avons donc collecté directement dans les notes cliniques structurées du dossier médical de chaque participant les différentes atteintes d'organes et le score d'atteinte globale du NIH qui y étaient notés. Deux investigateurs ont évalué de manière indépendante la sévérité des atteintes et réfèrent à un troisième en cas de divergence. Cependant, il est possible que certaines notes cliniques n'aient pas été complétées correctement avec comme résultat des données manquantes dans les dossiers des patients. Cette problématique pourrait s'être présentée plus fréquemment dans la cohorte contrôle, car celle-ci était suivie de manière moins intensive, ce qui aurait pu mener à une sous-évaluation de l'incidence et/ou de la sévérité de la GVH chronique. À l'inverse, les patients de la cohorte BTZ étaient majoritairement suivis de manière prospective. Ceci pourrait avoir créé un biais de type : « differential misclassification » compte tenu que la problématique devrait s'être présentée plus fréquemment dans le groupe contrôle. Au final, une moins bonne documentation de la GVH chronique dans le groupe contrôle pourrait avoir comme effet de minimiser les bénéfices de l'entretien au BTZ.

Biais du temps immortel et variable dépendante du temps

L'une des problématiques rencontrées dans cette étude était la présence de variables dépendantes du temps. En effet, la prise d'immunosuppresseurs peut varier grandement dans le temps chez les patients présentant de la GVH chronique. Elle est influencée par la présence d'une rémission ou d'une progression de la maladie. De plus, l'incidence de GVH chronique est également une variable dépendante du temps. En effet, un patient peut développer de la GVH chronique, obtenir une rémission avec arrêt complet des immunosuppresseurs, puis avoir un autre épisode plus tardivement.

L'enjeu avec ce type de variable est qu'il existe un intervalle de temps pour lequel soit le décès ou un autre événement étudié ne peuvent survenir. Ainsi, les participants au projet de recherche sont considérés comme immortels durant cette période car ils doivent survivre assez longtemps pour recevoir l'intervention étudiée. Lors de nos analyses, nous avons comparé les patients du groupe BTZ avec ceux du groupe contrôle dans le but d'évaluer l'OS et la PFS. Après réflexion, nous avons choisi de débiter notre courbe de Kaplan-Meier à la date à laquelle le patient a eu son allogreffe. Cependant, cela a comme conséquence d'inclure tous les patients qui n'ont pas pu recevoir du BTZ dans le groupe contrôle (exemple : un patient décédé ou ayant progressé précocement aurait ainsi plus de chance de se retrouver dans le groupe contrôle). Ceci aurait donc pu favoriser notre groupe expérimental (les patients ayant reçu du BTZ). Pour corriger ceci, nous avons alors créé une variable temps-dépendante en lien avec la prise du BTZ puis nous avons réalisé une régression de Cox avec cette variable. Les différences d'OS et de PFS étaient alors non significatives entre les 2 groupes étudiés.

Nous aurions également pu utiliser des analyses de *landmark* en désignant d'autres points temporels survenus durant le suivi du patient (par exemple au jour 180 ou 365 post-allogreffe) et en analysant seulement les sujets ayant survécu jusqu'à ce point temporel. Finalement, l'usage d'un graphique basé sur la méthode de Simon-Mankuch aurait aussi été une autre option possible. Il s'agit alors de considérer tous les patients comme faisant partie du groupe n'ayant pas reçu le BTZ au moment de l'allogreffe. Lorsqu'un patient commence à prendre du BTZ, il est alors transféré du groupe contrôle vers le groupe expérimental. Un test du chi-carré avec 1 degré de liberté est alors réalisé pour vérifier l'association entre la survie ou PFS avec le traitement (test de Mantel-Byar). Toutefois, cette méthode n'était pas idéale dans notre contexte étant donné qu'un patient pouvait débiter le BTZ, l'arrêter pour quelques

semaines/mois puis le reprendre par la suite. Cette problématique a d'ailleurs été fréquemment rencontrée chez les patients ayant des infections actives.

Par ailleurs, nous avons utilisé des régressions de Cox de type Counting Process pour considérer le fait que la GVH chronique et la prise d'immunosuppresseurs sont des variables dépendantes du temps. Nous voulions ainsi prendre en compte les différents épisodes de GVH chronique et la prise de médicaments immunosuppresseurs associés. Nous aurions également pu utiliser un modèle linéaire généraliste mixte (*linear generalized mixed model*), mais ceci était impossible étant données les pertes au suivi (patients décédés ou ayant rechuté). En effet, pour pouvoir utiliser un modèle mixte avec des données longitudinales, il ne doit pas y avoir de données manquantes.

Facteurs confondants

La présence de facteurs confondants a été explorée grâce à des analyses statistiques multivariées entre les différentes variables. Nous avons également vérifié la présence d'interactions entre ces variables dans le but de s'assurer qu'il n'y avait pas de facteurs confondants dans nos modèles d'analyses multivariées. Par exemple, plus l'âge du donneur est élevé, plus le risque de développer de la GVH chronique est augmenté. Toutefois, il est important de considérer que l'âge du receveur peut avoir un impact sur l'âge du donneur. En effet, lors d'une greffe apparentée (familiale), l'âge du donneur est souvent similaire à celui du receveur étant donné qu'il s'agit d'un membre de sa fratrie. Ceci peut donc être un facteur confondant (figure 9). Nous avons ainsi vérifié la présence de cet effet dans nos modèles, mais celui-ci n'engendrait pas de différence statistiquement significative.

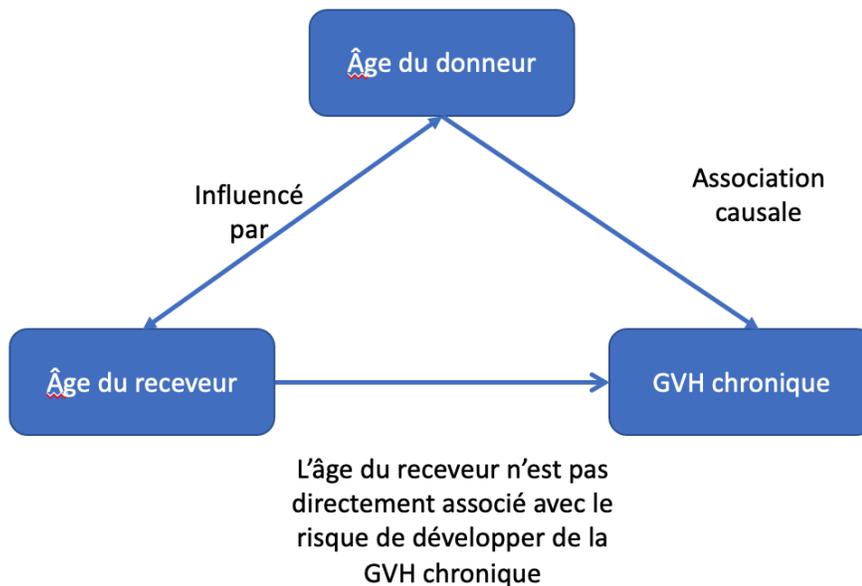


Figure 9. Facteur confondant : L'âge du donneur et l'âge du receveur sont reliés, mais seulement l'âge du donneur est considéré comme un facteur de risque de GVH chronique.

Un autre facteur confondant est que l'évaluation de l'atteinte d'organe en lien avec la GVH chronique est principalement basée sur les signes et symptômes présentés par le patient lors de son rendez-vous avec son médecin spécialiste en greffe. En général, compte tenu du temps limité en clinique, il n'est pas toujours évident de pouvoir discerner ce qui est associé à la GVH chronique versus ce qui est une anomalie de longue date. Plus précisément, des infections, certains médicaments, des pathologies présentes avant la greffe et le déconditionnement peuvent tous être des facteurs confondants amenant à une évaluation biaisée de la GVH chronique. Dans certains cas, il peut être facile d'associer des signes et symptômes typiques de la GVH chronique comme étant directement causés par l'allogreffe, alors que ceci n'est pas le cas. Ces éléments sont excessivement difficiles à détecter dans le contexte d'une étude rétrospective. Il est toutefois possible de contre-argumenter en suggérant qu'une pathologie imitant la GVH chronique n'aurait non seulement pas répondu au traitement

immunosuppresseur mais se serait détériorée. Le clinicien aurait alors corrigé le tir en modifiant le diagnostic et le traitement avec des notes claires dans le dossier clinique à cet effet. De plus, tous les patients furent suivis par des médecins greffeurs expérimentés et non par d'autres professionnels de la santé (infirmières praticiennes, internistes, hématologues non-greffeurs) comme c'est souvent le cas ailleurs au Canada ou aux Etats-Unis. Ainsi, dans les rares cas d'ambiguïté, nous avons considéré l'organe atteint comme ne présentant pas de signe de GVH chronique. Par exemple, un patient du groupe contrôle a présenté des anomalies de son bilan hépatique en lien avec une infection virale. Sa biopsie hépatique était normale, mais dans son dossier médical, le diagnostic retenu était celui d'une hépatite virale avec GVH chronique hépatique possible. Après discussion, nous avons donc considéré que ce patient n'avait pas présenté de GVH hépatique (figure 10).

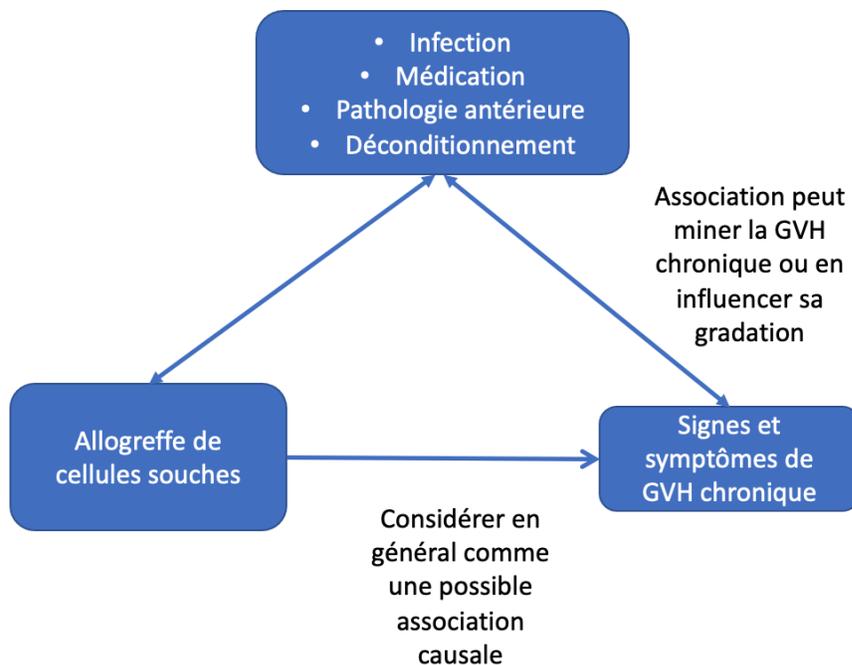


Figure 10. Chez les patients ayant eu une allogreffe de CSH, les patients ayant des signes ou symptômes typiques de la GVH chronique sont considérés comme ayant un diagnostic de GVH chronique. Cependant d'autres conditions peuvent également imiter et être la cause de ces signes et symptômes chez le patient.

Causalité

Les différentes complications associées à l'allogreffe sont souvent interdépendantes et difficiles à modéliser. Une étape importante pour démontrer un effet de causalité est d'établir une corrélation statistique. Pour cette raison nous avons donc réalisé des analyses multivariées dans le but de vérifier les différents facteurs pouvant influencer l'incidence et la sévérité de la GVH chronique, telles que la présence d'une GVH aiguë antérieure ou encore l'âge du donneur.

De plus, les analyses statistiques concernant l'incidence et la durée de la prise de médicaments immunosuppresseurs ont permis de confirmer cette association causale entre la prise de BTZ en entretien et la diminution de l'incidence de la GVH chronique. En général, la prise d'un médicament immunosuppresseur corrèle adéquatement la présence et la sévérité de la GVH chronique.

Généralisation des résultats

Nos deux cohortes sont caractérisées par des patients avec un nouveau diagnostic de MM ayant eu une allogreffe NMA en première ligne. La source de cellules souches était le sang mobilisé par G-CSF et les donneurs étaient HLA-identiques apparentés ou non apparentés. Ainsi, il n'est pas possible de généraliser nos résultats à tous les receveurs d'une greffe allogénique. De plus, il est important de mentionner que nos trouvailles s'appliquent uniquement aux patients atteints d'un myélome.

Dans le but de confirmer nos résultats, il serait intéressant de réaliser une étude prospective randomisée de phase 3. Notre premier choix serait de mettre sur pied une étude randomisée

visant une population de nouveaux cas de MM à très haut risque de rechute en les traitant avec allogreffe NMA en tandem suivie ou non de BTZ. La rareté des patients avec MM et le peu de centres pratiquant ce type de greffe rendent cette étude malheureusement impossible. Notre deuxième choix serait donc d'améliorer la survie sans progression des patients ayant un nouveau diagnostic de MM en comparant le meilleur traitement standard disponible à l'allogreffe NMA. La survie sans progression serait notre objectif principal, car celle-ci est une variable clé utilisée dans les études cliniques chez les patients ayant un myélome multiple(183). Les objectifs secondaires seraient la survie globale, le taux de maladie minimale résiduelle, la qualité de vie, l'incidence et la sévérité de la GVH chronique. De plus, cette étude nous permettrait de vérifier l'influence de GVH chronique et de l'effet greffon contre myélome sur la survie sans progression.

Ainsi, nous pourrions utiliser le traitement d'induction maintenant considéré comme standard (VRD x 4-6 cycles) suivi d'une autogreffe de CSH puis consolidation ou maintenance avec VRD ou d'un tandem auto-allogreffe avec BTZ en entretien selon la randomisation (184). Pour ce faire, cet essai clinique contrôlé randomisé aurait donc 2 bras (l'un contrôle avec autogreffe seulement suivie d'une consolidation ou entretien avec du VRD et l'autre, expérimentale, constituée d'une greffe tandem autologue-allogénique). L'allocation lors de la randomisation serait 1:1 avec bloc de taille aléatoire et stratifié selon le site de l'étude. Pour générer une preuve de randomisation aléatoire, nous pourrions utiliser un générateur de nombre pseudo-aléatoire (exemple : la valeur de l'indice boursier du NASDAQ dans le futur, soit le 15 janvier 2023).

Notre objectif principal serait de démontrer un bénéfice de survie chez les patients allogreffés comparativement à ceux ayant seulement une autogreffe. Pour cette étude, nous souhaitons obtenir une puissance de 80% pour détecter une différence clinique minimale de 18 mois en

termes de médiane de survie sans progression. Cette différence clinique minimale est basée sur les résultats obtenus dans cette étude et chez notre cohorte historique de patients allogreffés (54). Il faudrait ainsi recruter un total de 196 patients (98 dans le groupe contrôle et 98 dans le groupe expérimental), considérant un alpha de 5% et une puissance de 80%. Toutefois, si nous considérons que 5% des patients seraient perdus au suivi, il faudrait recruter un total de 206 patients ($196/0.9$). Les calculs de taille d'échantillon ont été effectués à l'aide du proc power de SAS. La taille de l'échantillon est plutôt importante, mais avec moins de patients, il serait difficile d'obtenir une puissance suffisante pour démontrer un avantage en termes de survie sans progression chez les patients ayant une greffe tandem. Considérant la nature de l'intervention, il serait impossible de faire une étude à double aveugle.

Conclusions et perspectives

En résumé, nous avons démontré que l'utilisation du BTZ en entretien chaque 2 semaines pour une année est associée à une diminution significative de l'incidence et de la sévérité de la GVH chronique. Nous avons également observé une diminution de l'atteinte de certains organes, dont la muqueuse buccale, le foie, la peau et les yeux. L'entretien avec le BTZ a également permis de diminuer de façon significative la durée de l'immunosuppression post greffe. Un entretien avec BTZ semble donc une option valide pour les patients avec un diagnostic de myélome recevant une allogreffe de cellules souches en première ligne. Nos résultats ont d'ailleurs convaincu le comité de pharmacologie de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont d'approuver son utilisation chez ces patients. Nous pouvons également penser que ce traitement d'entretien contribuera à augmenter la qualité de vie des patients avec un myélome multiple ayant une allogreffe en lien avec la diminution significative de l'incidence et de la sévérité GVH chronique.

À ce jour, très peu d'études ont démontré l'importance d'un traitement d'entretien suite à une allogreffe de cellules souches chez les patients ayant un myélome multiple. Ce type de traitement est principalement utilisé chez les patients ayant une autogreffe. Toutefois, notre étude démontre également l'importance d'un traitement d'entretien chez les patients ayant une greffe tandem de type autogreffe-allogreffe. En effet, même si les patients du groupe BTZ semblaient présenter une maladie à plus haut risque, ceux-ci présentaient une survie globale et une survie sans progression similaire à celles des patients du groupe contrôle. Il sera intéressant de vérifier à plus long terme l'impact de l'entretien sur la survie globale et la survie sans progression.

Finalement, cette étude nous amène aussi à réfléchir à une possible utilisation de BTZ post allogreffe chez des patients atteints d'autres hémopathies plus fréquentes comme les leucémies aiguës et les syndromes myélodysplasiques, ou encore chez certains patients plus à risque de GVH chronique sévère comme ceux ayant présenté une GVH aiguë antérieurement.

Annexe

Tableau S1. Critère de sévérité par organe de la GVH chronique (2)

Organes	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Score de performance (ECOS, LPS, KPS)	Asymptomatique et complètement actif (ECOG 0, KPS 100%)	Symptomatique, complètement ambulatoire (ECOG 1, KPS 80-90%)	Symptomatique, > 50% des heures éveillés hors du lit (ECOG 2, KPS 60-70%)	Symptomatique, > 50% des heures éveillés dans le lit (ECOG 3, KPS <60%)
Cutané ○ Rash maculopapulaire ○ Lichen-plan like ○ Lésion papulosquameuse	Pas atteinte cutanée	1-18% du BSA	19-50% du BSA	>50% du BSA
Atteinte sclérotique cutanée	Aucune atteinte sclérotique	-	Atteinte sclérotique superficielle	Atteinte sclérotique profonde ou « Hidebound » ou Ulcération
Autres atteintes cutanées possibles : ○ Hyperpigmentation ○ Hypopigmentation ○ Keratose pilaris ○ Érythème ○ Érythrodermie ○ Poikilodermie ○ Lésion sclérotique ○ Prurit ○ Atteinte du cuir chevelu ○ Atteinte unguéale				
Buccal ○ Lichen plan-like	Aucun symptôme	Symptômes légers avec atteinte buccale observable sans	Symptômes modérés avec atteinte buccale observable et limitation	Symptômes sévères avec atteinte buccale observable et limitation majeure au

		limitation des apports oraux	partielle des apports oraux	niveau des apports oraux
Ophthalmique <ul style="list-style-type: none"> ○ Kératoconjonctivite confirmée par un ophtalmologiste 	Aucun symptôme	Sécheresse oculaire légère n'affectant pas les activités de la vie domestiques (larmes artificielles $\leq 3x/jour$)	Sécheresse oculaire modérée affectant partiellement la réalisation des activités de la vie domestiques sans nouvelle atteinte de la vision (larme artificielle > 3 fois par jour)	Sécheresse oculaire sévère affectant la réalisation des activités de la vie domestiques ou incapacité à travailler à cause des symptômes oculaires ou perte de la vision due à la kératoconjonctivite
Gastro-intestinal <ul style="list-style-type: none"> ○ Anneau œsophagien, sténose ○ Dysphagie ○ Anorexie ○ Nausée ○ Vomissement ○ Diarrhée ○ Perte poids $\geq 5\%$ 	Aucun symptôme	Symptômes légers sans perte de poids significative ($< 5\%$)	Symptômes légers à modéré avec perte de poids (5-15%) ou diarrhée modérée sans interférence avec le fonctionnement quotidien	Symptômes associés à une perte de poids importante ($> 15\%$), nécessite des suppléments nutritionnels pour favoriser les apports en calories, dilatation œsophage, diarrhée sévère avec interférences au niveau du fonctionnement quotidien
Foie	Bilirubine totale et ALT normaux ou phosphatase alcaline $< 3x$ la valeur normale supérieure	Bilirubine totale normale avec ALT ≥ 3 à $5x$ la valeur normale supérieure ou	Élévation de la bilirubine totale ≤ 3 mg/dL ou ALT > 5 fois la valeur normale	Élévation de la bilirubine totale > 3 mg/dL

		phosphatas e alcaline ≥3 fois la valeur normale supérieure		
Poumons	Aucun symptômes	Symptômes légers (dyspnée en montant des marches)	Symptômes modérés (dyspnée en marchant sur le plat)	Symptômes sévères (dyspnée au repos, O2 dépendent)
Fonction pulmonaire	VEMS ≥80%	VEMS 60- 79%	VEMS 40-59%	VEMS ≤39%
Articulations et fascia	Aucun symptôme	Rigidité légère au niveau des membres supérieurs ou inférieures avec diminution légère des amplitudes articulaires. N'affecte pas les activités de la vie domestique	Rigidité au niveau des membres supérieurs ou inférieur OU contracture articulaire, érythème due à fasciite, et limitation légère à modérée au niveau des activités de la vie domestiques	Contracture avec limitation significative des amplitude articulaire et limitation significative dans la réalisation des activités de la vie domestique.
Atteinte génitale ○ Lichen plan-like ○ Lichen sclérotique-like ○ Cicatrice vaginale ○ Agglutination au niveau labial ou du clitoris ○ Résorption labiale	Aucun symptôme	Symptômes légers avec ou sans inconfort à l'examen	Signes modérés avec ou sans symptômes, peut avoir inconfort à l'examen	Signes sévères avec ou sans symptômes
Autres atteintes possibles ○ Ascite ○ Épanchement péricardique ○ Épanchement pleural ○ Syndrome néphrotique				

- Myasthénie grave
- Neuropathie périphérique
- Polymyosite
- Perte de poids >5% sans symptômes gastro-intestinaux
- Éosinophilie $\geq 500/\text{microL}$
- Plaquettes $< 100\ 000/\text{microL}$
- Autres

Références Bibliographiques

1. Lee SJ. Classification systems for chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2017;129(1):30-7.
2. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(3):389-401.e1.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(1):7-30.
4. Rajkumar SV. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35:e418-23.
5. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(1):21-33.
6. Tsang M, Le M, Ghazawi FM, Cyr J, Alakel A, Rahme E, et al. Multiple myeloma epidemiology and patient geographic distribution in Canada: A population study. *Cancer*. 2019;125(14):2435-44.
7. Brenner DR, Weir HK, Demers AA, Ellison LF, Louzado C, Shaw A, et al. Projected estimates of cancer in Canada in 2020. *Cmaj*. 2020;192(9):E199-e205.
8. Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS, Anderson WF, Weiss BM, Kristinsson SY, et al. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. *Blood*. 2010;116(25):5501-6.
9. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538-48.
10. Heher EC, Rennke HG, Laubach JP, Richardson PG. Kidney disease and multiple myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(11):2007-17.
11. Sathick IJ, Drosou ME, Leung N. Myeloma light chain cast nephropathy, a review. *J Nephrol*. 2019;32(2):189-98.
12. Dimopoulos MA, Roussou M, Gavriatopoulou M, Fotiou D, Ziogas DC, Migkou M, et al. Outcomes of newly diagnosed myeloma patients requiring dialysis: renal recovery, importance of rapid response and survival benefit. *Blood Cancer J*. 2017;7(6):e571.
13. Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, O'Brien PC, Holley KE. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis, and chemotherapy. *Arch Intern Med*. 1990;150(4):863-9.
14. Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications. *Arch Intern Med*. 1990;150(8):1693-5.
15. Roodman GD. Role of the bone marrow microenvironment in multiple myeloma. *J Bone Miner Res*. 2002;17(11):1921-5.
16. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*. 2009;113(22):5412-7.
17. Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood*. 2009;113(22):5418-22.
18. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2006;354(13):1362-9.

19. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, Larson DR, Melton LJ, 3rd, Colby CL, et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet*. 2010;375(9727):1721-8.
20. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2002;346(8):564-9.
21. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, Cerhan JR, et al. Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med*. 2018;378(3):241-9.
22. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2007;356(25):2582-90.
23. Riedel DA, Pottern LM. The epidemiology of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1992;6(2):225-47.
24. Kyle RA, Rajkumar SV. Epidemiology of the plasma-cell disorders. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2007;20(4):637-64.
25. Mitchell JS, Li N, Weinhold N, Försti A, Ali M, van Duin M, et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for multiple myeloma. *Nat Commun*. 2016;7:12050.
26. Went M, Kinnersley B, Sud A, Johnson DC, Weinhold N, Försti A, et al. Transcriptome-wide association study of multiple myeloma identifies candidate susceptibility genes. *Hum Genomics*. 2019;13(1):37.
27. Misund K, Keane N, Stein CK, Asmann YW, Day G, Welsh S, et al. MYC dysregulation in the progression of multiple myeloma. *Leukemia*. 2020;34(1):322-6.
28. Abdallah N, Baughn LB, Rajkumar SV, Kapoor P, Gertz MA, Dispenzieri A, et al. Implications of MYC Rearrangements in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res*. 2020;26(24):6581-8.
29. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17046.
30. Shah V, Sherborne AL, Walker BA, Johnson DC, Boyle EM, Ellis S, et al. Prediction of outcome in newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of the molecular profiles of 1905 trial patients. *Leukemia*. 2018;32(1):102-10.
31. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Shaughnessy J, Gutierrez N, Stewart AK, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*. 2009;23(12):2210-21.
32. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Greipp PR, Litzow MR, Henderson KJ, et al. Clinical implications of t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16.3;q32), and -17p13 in myeloma patients treated with high-dose therapy. *Blood*. 2005;106(8):2837-40.
33. Heaney JLJ, Campbell JP, Iqbal G, Cairns D, Richter A, Child JA, et al. Characterisation of immunoparesis in newly diagnosed myeloma and its impact on progression-free and overall survival in both old and recent myeloma trials. *Leukemia*. 2018;32(8):1727-38.
34. Rajkumar SV, Fonseca R, Lacy MQ, Witzig TE, Therneau TM, Kyle RA, et al. Plasmablastic morphology is an independent predictor of poor survival after autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 1999;17(5):1551-7.
35. Usmani SZ, Heuck C, Mitchell A, Szymonifka J, Nair B, Hoering A, et al. Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents. *Haematologica*. 2012;97(11):1761-7.

36. Varettoni M, Corso A, Pica G, Mangiacavalli S, Pascutto C, Lazzarino M. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Ann Oncol.* 2010;21(2):325-30.
37. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood.* 2016;127(24):2955-62.
38. Hervé AL, Florence M, Philippe M, Michel A, Thierry F, Kenneth A, et al. Molecular heterogeneity of multiple myeloma: pathogenesis, prognosis, and therapeutic implications. *J Clin Oncol.* 2011;29(14):1893-7.
39. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3412-20.
40. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol.* 2015;33(26):2863-9.
41. Martin LD, Belch AR, Pilarski LM. Promiscuity of translocation partners in multiple myeloma. *J Cell Biochem.* 2010;109(6):1085-94.
42. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2016;91(7):719-34.
43. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, Mikhael JR, Chen C, Trudel S, et al. Long-term survival with cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2014;167(4):563-5.
44. Vaxman I, Visram A, Kumar S, Dispenzieri A, Buadi F, Dingli D, et al. Autologous stem cell transplantation for multiple myeloma patients aged ≥ 75 treated with novel agents. *Bone Marrow Transplantation.* 2021;56(5):1144-50.
45. Barlogie B, Hall R, Zander A, Dicke K, Alexanian R. High-dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Blood.* 1986;67(5):1298-301.
46. McElwain TJ, Powles RL. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet.* 1983;2(8354):822-4.
47. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol.* 2017;35(29):3279-89.
48. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012;366(19):1782-91.
49. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012;366(19):1770-81.
50. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2014;371(10):895-905.
51. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, Sborov DW, Reeves B, Rodriguez C, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood.* 2020;136(8):936-45.
52. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019;394(10192):29-38.
53. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology.* 2020;95(5):548-67.

54. Mikhael JR, Dingli D, Roy V, Reeder CB, Buadi FK, Hayman SR, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(4):360-76.
55. Abdallah N, Rajkumar SV, Greipp P, Kapoor P, Gertz MA, Dispenzieri A, et al. Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma: association with disease characteristics and treatment response. *Blood Cancer J.* 2020;10(8):82.
56. Kröger N, Badbaran A, Zabelina T, Ayuk F, Wolschke C, Alchalby H, et al. Impact of high-risk cytogenetics and achievement of molecular remission on long-term freedom from disease after autologous-allogeneic tandem transplantation in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(3):398-404.
57. Roos-Weil D, Moreau P, Avet-Loiseau H, Golmard JL, Kuentz M, Vigouroux S, et al. Impact of genetic abnormalities after allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma: a report of the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Haematologica.* 2011;96(10):1504-11.
58. Gahrton G, Iacobelli S, Garderet L, Yakoub-Agha I, Schönland S. Allogeneic Transplantation in Multiple Myeloma-Does It Still Have a Place? *J Clin Med.* 2020;9(7).
59. LeBlanc R, Claveau JS, Ahmad I, Delisle JS, Bambace N, Bernard L, et al. Newly diagnosed multiple myeloma patients treated with tandem auto-allogeneic stem cell transplant have better overall survival with similar outcomes at time of relapse compared to patients who received autologous transplant only. *Clin Transplant.* 2020;34(12):e14099.
60. Choi SW, Levine JE, Ferrara JL. Pathogenesis and management of graft-versus-host disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2010;30(1):75-101.
61. Zeiser R, Blazar BR. Acute Graft-versus-Host Disease - Biologic Process, Prevention, and Therapy. *N Engl J Med.* 2017;377(22):2167-79.
62. Ratanatharathorn V, Nash RA, Przepiorka D, Devine SM, Klein JL, Weisdorf D, et al. Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus (prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood.* 1998;92(7):2303-14.
63. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation.* 1974;18(4):295-304.
64. Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP, Gale RP, Passweg JR, Henslee-Downey PJ, et al. IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. *Br J Haematol.* 1997;97(4):855-64.
65. Fraser CJ, Bhatia S, Ness K, Carter A, Francisco L, Arora M, et al. Impact of chronic graft-versus-host disease on the health status of hematopoietic cell transplantation survivors: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood.* 2006;108(8):2867-73.
66. Pidala J, Kurland B, Chai X, Majhail N, Weisdorf DJ, Pavletic S, et al. Patient-reported quality of life is associated with severity of chronic graft-versus-host disease as measured by NIH criteria: report on baseline data from the Chronic GVHD Consortium. *Blood.* 2011;117(17):4651-7.
67. Saidu NEB, Bonini C, Dickinson A, Grce M, Inngjerdigen M, Koehl U, et al. New Approaches for the Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease: Current Status and Future Directions. *Front Immunol.* 2020;11:578314.
68. Arai S, Jagasia M, Storer B, Chai X, Pidala J, Cutler C, et al. Global and organ-specific chronic graft-versus-host disease severity according to the 2005 NIH Consensus Criteria. *Blood.* 2011;118(15):4242-9.

69. Flowers ME, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Kiem HP, Petersdorf EW, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood*. 2011;117(11):3214-9.
70. Higman MA, Vogelsang GB. Chronic graft versus host disease. *Br J Haematol*. 2004;125(4):435-54.
71. Jacobsohn DA, Kurland BF, Pidala J, Inamoto Y, Chai X, Palmer JM, et al. Correlation between NIH composite skin score, patient-reported skin score, and outcome: results from the Chronic GVHD Consortium. *Blood*. 2012;120(13):2545-52; quiz 774.
72. Patel AR, Pavletic SZ, Turner ML, Cowen EW. The isomorphic response in morphealike chronic graft-vs-host disease. *Arch Dermatol*. 2008;144(9):1229-31.
73. Peñas PF, Jones-Caballero M, Aragüés M, Fernández-Herrera J, Fraga J, García-Díez A. Sclerodermatous graft-vs-host disease: clinical and pathological study of 17 patients. *Arch Dermatol*. 2002;138(7):924-34.
74. Inamoto Y, Storer BE, Petersdorf EW, Nelson JL, Lee SJ, Carpenter PA, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of sclerosis in patients with chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2013;121(25):5098-103.
75. Imanguli MM, Pavletic SZ, Guadagnini JP, Brahim JS, Atkinson JC. Chronic graft versus host disease of oral mucosa: review of available therapies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;101(2):175-83.
76. Szlauer-Stefańska A, Kamińska-Winciorek G, Giebel S. Onychoscopy of non-infectious nail abnormalities in patients after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(4):637-42.
77. DeLord C, Treleaven J, Shepherd J, Saso R, Powles RL. Vaginal stenosis following allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukaemia. *Bone Marrow Transplant*. 1999;23(5):523-5.
78. Smith Knutsson E, Björk Y, Broman AK, Helström L, Levin Jakobsen AM, Nilsson O, et al. Genital chronic graft-versus-host disease in females: a cross-sectional study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(6):806-11.
79. Mueller SM, Haeusermann P, Rovó A, Halter JP, Passweg J, Itin P, et al. Genital chronic GVHD in men after hematopoietic stem cell transplantation: a single-center cross-sectional analysis of 155 patients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(11):1574-80.
80. Shulman HM, Sharma P, Amos D, Fenster LF, McDonald GB. A coded histologic study of hepatic graft-versus-host disease after human bone marrow transplantation. *Hepatology*. 1988;8(3):463-70.
81. Chen S, Zhao K, Lin R, Wang S, Fan Z, Huang F, et al. The efficacy of mesenchymal stem cells in bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic HSCT: A multicenter prospective cohort study. *EBioMedicine*. 2019;49:213-22.
82. Hildebrandt GC, Fazekas T, Lawitschka A, Bertz H, Greinix H, Halter J, et al. Diagnosis and treatment of pulmonary chronic GVHD: report from the consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(10):1283-95.
83. Burton CM, Carlsen J, Mortensen J, Andersen CB, Milman N, Iversen M. Long-term survival after lung transplantation depends on development and severity of bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26(7):681-6.
84. Zeiser R, Blazar BR. Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2565-79.
85. Kröger N, Solano C, Wolschke C, Bandini G, Patriarca F, Pini M, et al. Antilymphocyte Globulin for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2016;374(1):43-53.

86. Kumar A, Reljic T, Hamadani M, Mohty M, Kharfan-Dabaja MA. Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis: an updated systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(7):1094-106.
87. Bonifazi F, Rubio MT, Bacigalupo A, Boelens JJ, Finke J, Greinix H, et al. Rabbit ATG/ATLG in preventing graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: consensus-based recommendations by an international expert panel. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(6):1093-102.
88. Socié G, Ritz J. Current issues in chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2014;124(3):374-84.
89. Flowers ME, Martin PJ. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2015;125(4):606-15.
90. Zeiser R, Polverelli N, Ram R, Hashmi SK, Chakraverty R, Middeke JM, et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med.* 2021;385(3):228-38.
91. Pai CC, Chen M, Mirsoian A, Grossenbacher SK, Tellez J, Ames E, et al. Treatment of chronic graft-versus-host disease with bortezomib. *Blood.* 2014;124(10):1677-88.
92. Kaloyannidis P, Shaibani EA, Apostolidis I, Kanfar S, Anezi KA, Hashmi HA. Combination of bortezomib plus ruxolitinib in steroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(5):746-8.
93. Gahrton G, Krishnan A. Allogeneic transplantation in multiple myeloma. *Expert Rev Hematol.* 2014;7(1):79-90.
94. Tricot G, Vesole DH, Jagannath S, Hilton J, Munshi N, Barlogie B. Graft-versus-myeloma effect: proof of principle. *Blood.* 1996;87(3):1196-8.
95. Bensinger WI, Buckner CD, Anasetti C, Clift R, Storb R, Barnett T, et al. Allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma: an analysis of risk factors on outcome. *Blood.* 1996;88(7):2787-93.
96. Le Blanc R, Montminy-Métivier S, Bélanger R, Busque L, Fish D, Roy DC, et al. Allogeneic transplantation for multiple myeloma: further evidence for a GVHD-associated graft-versus-myeloma effect. *Bone Marrow Transplant.* 2001;28(9):841-8.
97. van de Donk NW, Kröger N, Hegenbart U, Corradini P, San Miguel JF, Goldschmidt H, et al. Prognostic factors for donor lymphocyte infusions following non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2006;37(12):1135-41.
98. Kröger N, Shimoni A, Zagrivnaja M, Ayuk F, Lioznov M, Schieder H, et al. Low-dose thalidomide and donor lymphocyte infusion as adoptive immunotherapy after allogeneic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood.* 2004;104(10):3361-3.
99. Bellucci R, Wu CJ, Chiaretti S, Weller E, Davies FE, Alyea EP, et al. Complete response to donor lymphocyte infusion in multiple myeloma is associated with antibody responses to highly expressed antigens. *Blood.* 2004;103(2):656-63.
100. Gahrton G, Tura S, Ljungman P, Belanger C, Brandt L, Cavo M, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. European Group for Bone Marrow Transplantation. *N Engl J Med.* 1991;325(18):1267-73.
101. Claveau JS, Buadi FK, Kumar S. Current Role of Allogeneic Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma. *Oncol Ther.* 2022;10(1):105-22.
102. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, Mordini N, Allione B, Carnevale-Schianca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med.* 2007;356(11):1110-20.

103. Giaccone L, Storer B, Patriarca F, Rotta M, Sorasio R, Allione B, et al. Long-term follow-up of a comparison of nonmyeloablative allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *Blood*. 2011;117(24):6721-7.
104. Rosiñol L, Pérez-Simón JA, Sureda A, de la Rubia J, de Arriba F, Lahuerta JJ, et al. A prospective PETHEMA study of tandem autologous transplantation versus autograft followed by reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2008;112(9):3591-3.
105. Lokhorst HM, van der Holt B, Cornelissen JJ, Kersten MJ, van Oers M, Raymakers R, et al. Donor versus no-donor comparison of newly diagnosed myeloma patients included in the HOVON-50 multiple myeloma study. *Blood*. 2012;119(26):6219-25; quiz 399.
106. Lokhorst HM, van der Holt B, Cornelissen JJ, Kersten MJ, van Oers M, Raymakers R, et al. Reduced relapse rate in upfront tandem autologous/reduced-intensity allogeneic transplantation in multiple myeloma only results in borderline non-significant prolongation of progression-free but not overall survival. *Haematologica*. 2015;100(12):e508-10.
107. Krishnan A, Pasquini MC, Logan B, Stadtmauer EA, Vesole DH, Alyea E, 3rd, et al. Autologous haemopoietic stem-cell transplantation followed by allogeneic or autologous haemopoietic stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (BMT CTN 0102): a phase 3 biological assignment trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(13):1195-203.
108. Björkstrand B, Iacobelli S, Hegenbart U, Gruber A, Greinix H, Volin L, et al. Tandem autologous/reduced-intensity conditioning allogeneic stem-cell transplantation versus autologous transplantation in myeloma: long-term follow-up. *J Clin Oncol*. 2011;29(22):3016-22.
109. Gahrton G, Iacobelli S, Björkstrand B, Hegenbart U, Gruber A, Greinix H, et al. Autologous/reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation vs autologous transplantation in multiple myeloma: long-term results of the EBMT-NMAM2000 study. *Blood*. 2013;121(25):5055-63.
110. Costa LJ, Iacobelli S, Pasquini MC, Modi R, Giaccone L, Blade J, et al. Long-term survival of 1338 MM patients treated with tandem autologous vs. autologous-allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(9):1810-6.
111. Htut M, D'Souza A, Krishnan A, Bruno B, Zhang MJ, Fei M, et al. Autologous/Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation versus Tandem Autologous Transplantation for Multiple Myeloma: Comparison of Long-Term Postrelapse Survival. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(3):478-85.
112. Garban F, Attal M, Michallet M, Hulin C, Bourhis JH, Yakoub-Agha I, et al. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood*. 2006;107(9):3474-80.
113. Bensinger WI. Is there still a role for allogeneic stem-cell transplantation in multiple myeloma? *Best Pract Res Clin Haematol*. 2007;20(4):783-95.
114. Passera R, Pollichieni S, Brunello L, Patriarca F, Bonifazi F, Montefusco V, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation from unrelated donors in multiple myeloma: study from the Italian Bone Marrow Donor Registry. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(6):940-8.
115. Donato ML, Siegel DS, Vesole DH, McKiernan P, Nyirenda T, Pecora AL, et al. The graft-versus-myeloma effect: chronic graft-versus-host disease but not acute graft-versus-host disease prolongs survival in patients with multiple myeloma receiving allogeneic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(8):1211-6.

116. Ringdén O, Shrestha S, da Silva GT, Zhang MJ, Dispenzieri A, Remberger M, et al. Effect of acute and chronic GVHD on relapse and survival after reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation for myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(6):831-7.
117. Gerull S, Goerner M, Benner A, Hegenbart U, Klein U, Schaefer H, et al. Long-term outcome of nonmyeloablative allogeneic transplantation in patients with high-risk multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36(11):963-9.
118. Shimazaki C, Fujii H, Yoshida T, Chou T, Nishimura M, Asaoku H, et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma: results from the Japan Myeloma Study Group. *Int J Hematol.* 2005;81(4):342-8.
119. Crawley C, Lalancette M, Szydlo R, Gilleece M, Peggs K, Mackinnon S, et al. Outcomes for reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT. *Blood.* 2005;105(11):4532-9.
120. Sahebi F, Shen Y, Thomas SH, Rincon A, Murata-Collins J, Palmer J, et al. Late relapses following reduced intensity allogeneic transplantation in patients with multiple myeloma: a long-term follow-up study. *Br J Haematol.* 2013;160(2):199-206.
121. Ahmad I, LeBlanc R, Cohen S, Lachance S, Kiss T, Sauvageau G, et al. Favorable long-term outcome of patients with multiple myeloma using a frontline tandem approach with autologous and non-myeloablative allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(4):529-35.
122. Gay F, Oliva S, Petrucci MT, Conticello C, Catalano L, Corradini P, et al. Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(16):1617-29.
123. Richardson PG, Jacobus SJ, Weller EA, Hassoun H, Lonial S, Raje NS, et al. Triplet Therapy, Transplantation, and Maintenance until Progression in Myeloma. *N Engl J Med.* 2022;387(2):132-47.
124. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med.* 2017;376(14):1311-20.
125. Ladetto M, Pagliano G, Ferrero S, Cavallo F, Drandi D, Santo L, et al. Major tumor shrinking and persistent molecular remissions after consolidation with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone in patients with autografted myeloma. *J Clin Oncol.* 2010;28(12):2077-84.
126. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, Patriarca F, Zamagni E, Donnarumma D, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2012;120(1):9-19.
127. Mellqvist UH, Gimsing P, Hjertner O, Lenhoff S, Laane E, Remes K, et al. Bortezomib consolidation after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a Nordic Myeloma Study Group randomized phase 3 trial. *Blood.* 2013;121(23):4647-54.
128. Neben K, Lokhorst HM, Jauch A, Bertsch U, Hielscher T, van der Holt B, et al. Administration of bortezomib before and after autologous stem cell transplantation improves outcome in multiple myeloma patients with deletion 17p. *Blood.* 2012;119(4):940-8.
129. Green DJ, Maloney DG, Storer BE, Sandmaier BM, Holmberg LA, Becker PS, et al. Tandem autologous/allogeneic hematopoietic cell transplantation with bortezomib maintenance therapy for high-risk myeloma. *Blood Adv.* 2017;1(24):2247-56.

130. Nencioni A, Schwarzenberg K, Brauer KM, Schmidt SM, Ballestrero A, Grünebach F, et al. Proteasome inhibitor bortezomib modulates TLR4-induced dendritic cell activation. *Blood*. 2006;108(2):551-8.
131. Blanco B, Pérez-Simón JA, Sánchez-Abarca LI, Carvajal-Vergara X, Mateos J, Vidriales B, et al. Bortezomib induces selective depletion of alloreactive T lymphocytes and decreases the production of Th1 cytokines. *Blood*. 2006;107(9):3575-83.
132. Janssen-Ortho Inc. Velcade product monograph Toronto, Ontario; 18 April 2006.
133. LeBlanc R, Ahmad I, Terra R, Boudreault JS, Ogez D, Lamore K, et al. Outcomes in newly diagnosed young or high-risk myeloma patients receiving tandem autologous/allogeneic transplant followed by bortezomib maintenance: a phase II study. *Bone Marrow Transplant*. 2022;57(2):252-60.
134. Fonseca R, Abouzaid S, Bonafede M, Cai Q, Parikh K, Cosler L, et al. Trends in overall survival and costs of multiple myeloma, 2000-2014. *Leukemia*. 2017;31(9):1915-21.
135. Carpenter PA. Late effects of chronic graft-versus-host disease. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2008;21(2):309-31.
136. Saad A, Mahindra A, Zhang MJ, Zhong X, Costa LJ, Dispenzieri A, et al. Hematopoietic cell transplant comorbidity index is predictive of survival after autologous hematopoietic cell transplantation in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(3):402-8.e1.
137. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *N Engl J Med*. 1996;335(2):91-7.
138. Sabry W, Le Blanc R, Labbé AC, Sauvageau G, Couban S, Kiss T, et al. Graft-versus-host disease prophylaxis with tacrolimus and mycophenolate mofetil in HLA-matched nonmyeloablative transplant recipients is associated with very low incidence of GVHD and nonrelapse mortality. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(8):919-29.
139. Maris MB, Niederwieser D, Sandmaier BM, Storer B, Stuart M, Maloney D, et al. HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning for patients with hematologic malignancies. *Blood*. 2003;102(6):2021-30.
140. Sorror ML, Sandmaier BM, Storer BE, Franke GN, Laport GG, Chauncey TR, et al. Long-term outcomes among older patients following nonmyeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation for advanced hematologic malignancies. *Jama*. 2011;306(17):1874-83.
141. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7-30.
142. Gertz MA. When to recommend allogeneic transplant in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(9):2512-7.
143. Lee SJ, Flowers ME. Recognizing and managing chronic graft-versus-host disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:134-41.
144. Mawardi H, Hashmi SK, Elad S, Aljurf M, Treister N. Chronic graft-versus-host disease: Current management paradigm and future perspectives. *Oral diseases*. 2019;25(4):931-48.
145. Inamoto Y, Shah NN, Savani BN, Shaw BE, Abraham AA, Ahmed IA, et al. Secondary solid cancer screening following hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(8):1013-23.
146. Carpenter PA, Kitko CL, Elad S, Flowers ME, Gea-Banacloche JC, Halter JP, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care

Working Group Report. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(7):1167-87.

147. Lee SJ, Onstad L, Chow EJ, Shaw BE, Jim HSL, Syrjala KL, et al. Patient-reported outcomes and health status associated with chronic graft-versus-host disease. *Haematologica*. 2018;103(9):1535-41.

148. Kurosawa S, Oshima K, Yamaguchi T, Yanagisawa A, Fukuda T, Kanamori H, et al. Quality of Life after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation According to Affected Organ and Severity of Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(10):1749-58.

149. Janicsák H, Ungvari GS, Gazdag G. Psychosocial aspects of hematopoietic stem cell transplantation. *World J Transplant*. 2021;11(7):263-76.

150. Richardson PG, Weller E, Lonial S, Jakubowiak AJ, Jagannath S, Raje NS, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2010;116(5):679-86.

151. Roussel M, Lauwers-Cances V, Robillard N, Hulin C, Leleu X, Benboubker L, et al. Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myélome. *J Clin Oncol*. 2014;32(25):2712-7.

152. Sonneveld P, Dimopoulos MA, Beksac M, van der Holt B, Aquino S, Ludwig H, et al. Consolidation and Maintenance in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2021;39(32):3613-22.

153. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(6):781-94.

154. Dimopoulos MA, Richardson P, Lonial S. Treatment Options for Patients With Heavily Pretreated Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022.

155. Wu J. On the role of proteasomes in cell biology and proteasome inhibition as a novel frontier in the development of immunosuppressants. *Am J Transplant*. 2002;2(10):904-12.

156. Caballero-Velázquez T, Sánchez-Abarca LI, Gutierrez-Cosío S, Blanco B, Calderon C, Herrero C, et al. The novel combination of sirolimus and bortezomib prevents graft-versus-host disease but maintains the graft-versus-leukemia effect after allogeneic transplantation. *Haematologica*. 2012;97(9):1329-37.

157. Pellom ST, Jr., Dudimah DF, Thounaojam MC, Sayers TJ, Shanker A. Modulatory effects of bortezomib on host immune cell functions. *Immunotherapy*. 2015;7(9):1011-22.

158. Rhoades R, Gaballa S. The Role of B Cell Targeting in Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Biomedicines*. 2017;5(4).

159. Vodanovic-Jankovic S, Hari P, Jacobs P, Komorowski R, Drobyski WR. NF-kappaB as a target for the prevention of graft-versus-host disease: comparative efficacy of bortezomib and PS-1145. *Blood*. 2006;107(2):827-34.

160. Al-Homsi AS, Feng Y, Duffner U, Al Malki MM, Goodyke A, Cole K, et al. Bortezomib for the prevention and treatment of graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Exp Hematol*. 2016;44(9):771-7.

161. Caballero-Velázquez T, Calderón-Cabrera C, López-Corral L, Puig N, Marquez-Malaver F, Pérez-López E, et al. Efficacy of bortezomib to intensify the conditioning regimen and the graft-versus-host disease prophylaxis for high-risk myeloma patients undergoing transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(2):419-30.

162. LeBlanc R, Ahmad I, Terra R, Boudreault JS, Ogez D, Lamore K, et al. Outcomes in newly diagnosed young or high-risk myeloma patients receiving tandem autologous/allogeneic transplant followed by bortezomib maintenance: a phase II study. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(2):252-60.
163. Kröger N, Zabelina T, Ayuk F, Atanackovic D, Schieder H, Renges H, et al. Bortezomib after dose-reduced allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma to enhance or maintain remission status. *Experimental hematology.* 2006;34(6):770-5.
164. Reinoso-Segura M, Caballero-Velázquez T, Herrera P, Patriarca F, Fanin R, Bruno B, et al. Phase II Trial of Allogeneic Transplantation Plus Novel Drugs in Multiple Myeloma: Effect of Intensifying Reduced-Intensity Conditioning with Bortezomib and Adding Maintenance Treatment. *Transplantation and cellular therapy.* 2022.
165. Reinoso-Segura M, Caballero-Velazquez T, Herrera P, Patriarca F, Fanin R, Bruno B, et al. Phase II Trial of Allogeneic Transplantation Plus Novel Drugs in Multiple Myeloma: Effect of Intensifying Reduced-Intensity Conditioning with Bortezomib and Adding Maintenance Treatment. *Transplant Cell Ther.* 2022.
166. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood.* 2005;106(8):2912-9.
167. Claveau JS, Buadi FK, Kumar S. Current Role of Allogeneic Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma. *Oncol Ther.* 2022.
168. Schilling G, Hansen T, Shimoni A, Zabelina T, Pérez-Simón JA, Gutierrez NC, et al. Impact of genetic abnormalities on survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Leukemia.* 2008;22(6):1250-5.
169. Saber W, Opie S, Rizzo JD, Zhang MJ, Horowitz MM, Schriber J. Outcomes after matched unrelated donor versus identical sibling hematopoietic cell transplantation in adults with acute myelogenous leukemia. *Blood.* 2012;119(17):3908-16.
170. Robin M, Porcher R, Adès L, Boissel N, Raffoux E, Xhaard A, et al. Matched unrelated or matched sibling donors result in comparable outcomes after non-myeloablative HSCT in patients with AML or MDS. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(10):1296-301.
171. Reinoso-Segura M, Caballero-Velázquez T, Herrera P, Patriarca F, Fanin R, Bruno B, et al. Phase II Trial of Allogeneic Transplantation Plus Novel Drugs in Multiple Myeloma: Effect of Intensifying Reduced-Intensity Conditioning with Bortezomib and Adding Maintenance Treatment. *Transplant Cell Ther.* 2022;28(5):258.e1-.e8.
172. Khouri J, Reu F, Majhail NS, Gerds A, Jagadeesh D, Dean R, et al. Low-Dose Lenalidomide After Nonmyeloablative Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation With Bortezomib as Graft-Versus-Host Disease Prophylaxis in High-Risk Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019;19(7):e374-e6.
173. Alsina M, Becker PS, Zhong X, Adams A, Hari P, Rowley S, et al. Lenalidomide maintenance for high-risk multiple myeloma after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(8):1183-9.
174. Kneppers E, van der Holt B, Kersten MJ, Zweegman S, Meijer E, Huls G, et al. Lenalidomide maintenance after nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma is not feasible: results of the HOVON 76 Trial. *Blood.* 2011;118(9):2413-9.
175. Liu W, Ren HY, Dong YJ, Wang LH, Yin Y, Li Y, et al. Bortezomib regulates the chemotactic characteristics of T cells through downregulation of CXCR3/CXCL9 expression and induction of apoptosis. *Int J Hematol.* 2012;96(6):764-72.
176. Broxmeyer HE. Chemokines and chemokine receptors in hematopoiesis and immunology. *Exp Hematol.* 2006;34(8):965-6.

177. Moser B, Loetscher P. Lymphocyte traffic control by chemokines. *Nat Immunol.* 2001;2(2):123-8.
178. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11(12):945-56.
179. Greinix HT, Volc-Platzer B, Rabitsch W, Gmeinhardt B, Guevara-Pineda C, Kalhs P, et al. Successful use of extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe acute and chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 1998;92(9):3098-104.
180. Alcindor T, Gorgun G, Miller KB, Roberts TF, Sprague K, Schenkein DP, et al. Immunomodulatory effects of extracorporeal photochemotherapy in patients with extensive chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2001;98(5):1622-5.
181. Rubegni P, Cuccia A, Sbrano P, Cevenini G, Carcagni MR, D'Ascenzo G, et al. Role of extracorporeal photochemotherapy in patients with refractory chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* 2005;130(2):271-5.
182. Dignan FL, Aguilar S, Scarisbrick JJ, Shaw BE, Potter MN, Cavenagh J, et al. Impact of extracorporeal photopheresis on skin scores and quality of life in patients with steroid-refractory chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(5):704-8.
183. Avet-Loiseau H. Ultra High-Risk Myeloma. *Hematology.* 2010;2010(1):489-93.
184. Derman BA, Stefka AT, Jiang K, McIver A, Kubicki T, Jasielec JK, et al. Measurable residual disease assessed by mass spectrometry in peripheral blood in multiple myeloma in a phase II trial of carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone and autologous stem cell transplantation. *Blood Cancer Journal.* 2021;11(2):19.