

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2022

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

ONCOLOGIE option précoce RADIOTHÉRAPIE

par

Axel Philippe Claude Raymond CAILLETEAU

Né le 4 Décembre 1994 à Nantes (France)

Présentée et soutenue publiquement le 12 Octobre 2022

IRRADIATION OSTÉOMÉDULLAIRE TOTALE EN ESCALADE DE DOSE PAR
TOMOTHÉRAPIE HÉLICOÏDALE COMBINÉE AU MELPHALAN À DOSE FIXE ET
RÉ-INJECTION DE CELLULES SOUCHES PÉRIPHÉRIQUES DANS LE MYÉLOME
MULTIPLE EN PREMIÈRE RECHUTE : ETUDE DE PHASE I

Président : Monsieur le Professeur Marc-André MAHÉ

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Stéphane SUPIOT



Remerciements

À monsieur le Professeur Marc-André MAHÉ, président du jury, merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie d'avoir initié cette étude et de m'avoir permis d'exploiter les données. En espérant que le résultat est à la hauteur de vos attentes, veuillez recevoir l'expression de ma plus grande admiration à votre égard.

À monsieur le Professeur Stéphane SUPLOT, directeur de thèse, merci de m'avoir permis de travailler sur ce sujet ainsi que tous les autres, plus passionnants les uns que les autres. Je vous remercie pour l'enseignement et l'expérience que vous m'avez prodigués au cours de mon internat.

À monsieur le Professeur Cyrille TOUZEAU, merci d'avoir accepté de juger ce travail. Mon passage dans le service d'hématologie du CHU de Nantes tiendra une place toute particulière pour le reste de mon exercice, j'en garde un souvenir ému des nombreuses visites et gardes. Merci pour ta gentillesse et ta bienveillance.

À madame la Docteure Valentine GUIMAS, merci d'avoir accepté de juger ma thèse. Merci également pour ton encadrement dans le service de radiothérapie de l'ICO. Je garderai pour exemple ton travail rigoureux et toujours à l'écoute du patient.

À monsieur le Professeur Jeffrey Y.C. WONG, du département de radiothérapie du City of Hope de Duarte, merci de m'avoir fait l'honneur de partager votre expérience sur l'irradiation ostéomédullaire totale. Vous avez témoigné beaucoup d'intérêt pour mon travail et je vous en suis reconnaissant.

À l'ensemble du service de radiothérapie de l'ICO et notamment aux docteurs **Le Blanc-Onfroy, Doré, Aumont et Thillays** qui m'ont particulièrement encadré au cours de mes semestres passés au centre. Merci à tous mes co-internes: Pierrine, Martin, Marion, Loïc, Tanguy, Laure, Margaux, Maximilien, pour ces moments partagés dans ce magnifique bureau des internes.



À l'ensemble du service de radiothérapie de Saint Nazaire et notamment aux docteurs **Saliou, Drouet, Bartholomot-Forgeot et Bergerot**, vous avez été les premiers à me faire aimer la radiothérapie.

À l'ensemble du service d'oncologie thoracique et notamment aux docteurs **Bordenave et Jezzine** : j'ai découvert l'oncologie médicale grâce à vous et à votre service d'excellence.

À l'ensemble du service d'hématologie du CHU de Nantes, et tout particulièrement aux docteurs **Gastinne, Tessoulin** et de nouveau au professeur **Touzeau** : merci de m'avoir accueilli dans le service d'hospitalisation conventionnelle du 4^e étage. Ces 7 mois ont été une expérience formidable, mêlant bonne humeur et service d'excellence. Merci également à tous mes co-internes d'hématologie de m'y avoir accompagné et partagé leurs compétences.

À l'ensemble du service de radiothérapie du Confluent : merci pour cet encadrement de qualité. Merci également à tout l'équipe de dosimétrie et de physique médicale qui m'ont beaucoup appris.

À l'ensemble du service d'oncologie médicale de l'ICO, merci pour ce dernier stage d'oncologie médicale qui m'aura permis de découvrir l'ensemble des services de cet établissement de référence. Merci à mes co-internes de l'été 2022 : **Mickaël, Thomas, Raphaël, Simon, Omblin** : à nos soirées et nos parties de paddle. Merci aux IDE pour leurs qualités humaines exceptionnelles dans les moments parfois difficiles.

À l'ensemble du service de médecine nucléaire de l'ICO : je termine ici mon internat, merci de m'avoir fait découvrir votre belle spécialité. Merci à **Adèle**, ma colocataire de bureau qui m'a accompagné pour l'écriture de cette thèse.



À mes amis de Vendée, le temps et parfois la distance n'ont pas entaché notre amitié. Merci pour toutes ces années passées, et pour les années futures.

À mes amis de médecine, pour ce chemin parcouru depuis la 2^e année. Que chacun trouve son bonheur dans la voie qu'il a choisie.

À toute ma famille, et tout particulièrement :

À mes grands-parents, merci d'avoir toujours porté un regard bienveillant sur mon parcours. Vos encouragements m'ont poussé à aller jusqu'au bout et je vous en remercie.

À mes parents, merci pour votre soutien permanent tout au long de mes études. Votre écoute et votre présence m'ont permis d'arriver où j'en suis aujourd'hui. Je vous aime.

À ma sœur, nous avons partagé 7 ans rue La Fayette où tu as suivi avec attention mon parcours et moi le tien. Il nous reste encore bien des années à partager avec Louis et toi, en famille.

À toute ma belle-famille, pour m'avoir accueilli avec bienveillance et tendresse. Merci pour tous ces bons moments passés ensemble et pour votre soutien.



UNIVERSITÉ DE NANTES

À Pia,

Merci pour ton amour et ton soutien sans faille. Tu m'accompagnes depuis l'externat, tu m'as vu franchir les étapes, je t'ai vue avancer dans les tiennes. A notre vie future.

Je t'aime.



Abréviations

β2m	β2-microglobuline
CAR	Chimeric antigen receptor
CBCT	Cone Beam Computed Tomography
CLL	Chaînes légères libres
CSP	Cellules souches périphériques
DaraKd	Daratumumab-carfilzomib-dexamethasone
DaraVd	Daratumumab-bortezomib-dexamethasone
Del17p	Délétion du bras court du chromosome 17
DFS	Disease-free survival (survie sans maladie)
DLT	Dose limitante toxique
DMT	Dose maximale tolérée
EBMT	European society for blood and marrow transplantation
EMA	European medicines agency
ESMO	European society for medical oncology
FFS	Feet first supine (allongé sur le dos – pieds en avant)
FISH	Hybridation fluorescente in situ
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor
GTV	Gross tumor volume
GVH	Graft versus host (greffon contre hôte)
Gy	Gray
Hb	Hémoglobine
HDAC	Histone désacétylases
HFS	Head first supine (allongé sur le dos – tête en avant)
HR	Hazard ratio
ICT	Irradiation corporelle totale
IFM	Intergroupe francophone du myélome
IGRT	Image-guided radiation therapy (radiothérapie guidée par l'image)
IMRT	Irradiation avec modulation d'intensité
IMWG	International myeloma working group
IOMT	Irradiation ostéomédullaire totale
IRA	Insuffisance rénale aiguë
IRM	Imagerie par résonnance magnétique
IsaKd	Isatuximab-carfilzomib-dexamethasone
ISS	International staging system
Kd	Carfilzomib-dexamethasone
KRD	Carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone
LDH	Lactate déshydrogénase
MRD	Maladie résiduelle
MVCT	MegaVoltage Computed Tomography
NFS	Numération formule sanguine
NGF	Next generation flow
NGS	Next generation sequencing
OAR	Organe à risque
PCR	Polymerase chain reaction
PomVd	Pomalidomide-bortezomib-dexamethasone
PTV	Planning target volume



RC	Réponse complète
R-ISS	Revised international staging system
SG	Survie globale
SGOT	Sérum glutamo-oxaloacétique transférase
SGPT	Sérum glutamate pyruvate transaminase
SSP	Survie sans progression
TBRP	Très bonne réponse partielle
TDM	Tomodensitométrie
TEP	Tomographie par émission de positons
VAD	Vincristine-adriamycine-dexamethasone
VCD	Bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VRD	Bortezomib-lenalidomide-dexamethasone
VMAT	Arcthérapie volumétrique avec modulation d'intensité
VMP	Bortezomib-melphalan-prednisone
VTD	Bortezomib-thalidomide-dexamethasone
VRD	Bortezomib-lenalidomide-dexamethasone
XPO1	Exportine 1



Table des matières

1. INTRODUCTION.....	10
1.1 Le myélome multiple.....	10
<i>Physiopathologie.....</i>	<i>10</i>
<i>Épidémiologie</i>	<i>11</i>
<i>Diagnostic et bilan initial</i>	<i>11</i>
<i>Pronostic</i>	<i>13</i>
<i>Traitement de première ligne</i>	<i>14</i>
<i>Évaluation de la réponse au traitement.....</i>	<i>16</i>
1.2 Prise en charge des myélomes multiples en première rechute.....	17
<i>Place de l'autogreffe.....</i>	<i>17</i>
<i>Thérapeutiques disponibles</i>	<i>18</i>
1.3 Place de la radiothérapie dans le myélome multiple	19
<i>Palliative</i>	<i>19</i>
<i>Conditionnement d'allogreffe</i>	<i>20</i>
<i>Conditionnement d'autogreffe.....</i>	<i>24</i>
1.4 Irradiation corporelle ou ostéomédullaire totale.....	28
<i>Technique conventionnelle.....</i>	<i>28</i>
<i>Toxicité</i>	<i>29</i>
<i>Irradiation ostéomédullaire</i>	<i>30</i>
<i>Problématique</i>	<i>31</i>
2. MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	33
2.1 Population de l'étude.....	33
2.2 Traitement.....	34
<i>Irradiation ostéomédullaire totale</i>	<i>34</i>
<i>Melphalan.....</i>	<i>37</i>
<i>Autogreffe de cellules souches.....</i>	<i>37</i>
<i>Hospitalisation</i>	<i>37</i>
<i>Suivi</i>	<i>38</i>
2.3 Critères de jugement	39
<i>Critère de jugement principal</i>	<i>39</i>
<i>Critères de jugement secondaires</i>	<i>39</i>
2.4 Statistiques	40
3. RÉSULTATS	41
3.1 Population	41



3.2	Toxicité et DLT	42
3.3	Efficacité	44
3.4	Dosimétrie	45
4.	DISCUSSION	49
4.1	Forces de l'étude	49
	Augmentation de la dose	49
	Amélioration de la dosimétrie et de la toxicité	50
4.2	Limites de l'étude	52
	Difficultés rencontrées	52
	Questionnement sur l'IOMT	54
4.3	Perspectives	55
	Combinaison aux nouvelles thérapeutiques	55
	VMAT ou Tomothérapie	56
	IOMT et allogreffe	57
5.	CONCLUSION	58
6.	BIBLIOGRAPHIE	59
7.	ANNEXES	75
7.1	Figures	75
7.2	Tableaux	77
7.3	Liste des centres, investigateurs et financements	84
7.4	Revue de la littérature	85



1. INTRODUCTION

1.1 Le myélome multiple

Physiopathologie

Le myélome multiple consiste en une prolifération clonale de plasmocytes tumoraux au sein de la moelle osseuse. C'est une hémopathie maligne développée aux dépens de la lignée B : les plasmocytes étant issus de la maturation terminale de cette lignée. En physiologie, le rôle des plasmocytes est de produire des immunoglobulines intervenant dans les défenses immunitaires (1).

Une immunoglobuline est composée de deux chaînes lourdes (γ , α , μ , δ , ϵ) et de deux chaînes légères (κ , λ). Les plasmocytes tumoraux vont, eux, sécréter un seul type d'immunoglobuline, dite monoclonale, qui peut être soit complète soit incomplète : on parle alors de myélome multiple à chaînes légères.

Ces composants anormaux vont pouvoir être retrouvés dans différents sites de l'organisme : la moelle osseuse, le sang circulant ou bien les urines. Les complications en lien avec le myélome multiple sont donc : une insuffisance rénale qui peut être terminale dans certains cas (2) ou bien une atteinte osseuse avec une hypercalcémie et des lésions lytiques qui peuvent se compliquer de fractures pathologiques ou de complications ostéo-neurologiques (3). On peut également retrouver une insuffisance médullaire en lien avec l'infiltration ainsi qu'une hypogammaglobulinémie à risque d'infections. La production d'une immunoglobuline monoclonale peut, quant à elle, entraîner un syndrome d'hyperviscosité ou bien se compliquer d'une amylose tissulaire. D'un point de vue anatomique, la moelle osseuse est localisée au niveau du crâne, du rachis, du bassin, des côtes, du sternum et des os longs comme les fémurs ou les humérus. Ce sont donc ces localisations qui seront ciblées pour l'irradiation ostéomédullaire totale.



Épidémiologie

Le myélome multiple est une maladie touchant principalement les personnes âgées avec un âge médian au diagnostic de 67 à 69 ans (4). Cette maladie représente 1 à 1,8% de l'ensemble des pathologies cancéreuses et est la 2^{ème} hémopathie maligne la plus fréquente dans le monde : 176 404 nouveaux cas en 2020 dont 6 967 en France. Cette pathologie reste mortelle avec 117 077 décès par an (5). Son incidence est actuellement en augmentation : en effet selon les chiffres de 2018, l'incidence était alors de 159 985 dans le monde soit une hausse de 10,3%. La mortalité était de 106 105 décès en 2018 (6).

Diagnostic et bilan initial

En 2014, les critères diagnostiques du myélome multiple ont été actualisés avec l'ajout de 3 biomarqueurs de malignité : la plasmocytose médullaire $\geq 60\%$, le rapport kappa/lambda ≥ 100 et au moins 2 lésions focales osseuses en IRM. Ces critères complètent ceux préexistants : plasmocytose médullaire $\geq 10\%$ ET au moins un critère CRAB (tableau 1 ci-dessous). À noter que ces derniers ont été complétés avec l'intégration des nouvelles techniques d'imagerie (TDM faibles doses, IRM corps entier et TEP-TDM) ainsi que l'ajout d'une valeur seuil pour la clairance de la créatinine : < 40 mL/min. Cette actualisation des critères permet de proposer un traitement précoce avant l'apparition des complications graves du myélome multiple (7). En l'absence de lésions lytiques osseuses sur les radiographies, le TDM faible dose ou bien le TEP, une IRM corps entier doit être réalisée.

C	R	A	B
Hypercalcémie	Insuffisance rénale	Anémie	Lésions osseuses
> 0,25 mmol/L par rapport à la normale ou > 2,75 mmol/L	Créatininémie > 177 μ mol/L ou Clairance < 40 mL/min	Hb < 2 g/dL par rapport à la normale ou Hb < 10 g/dL	$\geq$ 1 lésion ostéolytique (radiographies, TDM faible dose, TEP) IRM si examens précédents négatifs

Tableau 1 : Critères CRAB selon *Rajkumar et al. 2014 Lancet Oncol*(7).

En 2017, l'ESMO a publié les recommandations de bonnes pratiques pour le bilan initial de la maladie (8). Celui-ci comprend au niveau sanguin : un hémogramme, une électrophorèse des protéines plasmatiques et une immunofixation, un dosage des chaînes légères, un dosage des immunoglobulines sériques, une fonction rénale et hépatique ainsi qu'un ionogramme. En complément, le dosage des LDH, de l'albumine et de la β 2-microglobuline est nécessaire pour la classification pronostique. Au niveau urinaire, une évaluation de la protéinurie des 24 heures, le dosage des chaînes légères ainsi qu'une électrophorèse et une immunofixation des protéines sont nécessaires.

Au niveau de l'évaluation de la moelle osseuse, un myélogramme est indispensable (ou une biopsie médullaire en deuxième intention) pour confirmer la plasmocytose et la monoclonalité. Une étude cytogénétique sera réalisée avec un caryotype et une FISH pour la détection d'anomalie comme : del17p, translocation(4 ;14), translocation(4 ;16), amplification 1q / gain 1q, translocation(11 ;14).

Pour l'imagerie, comme expliqué précédemment, un TDM faible dose ainsi qu'un TEP-scanner est maintenant nécessaire à l'évaluation. Une IRM corps entier peut également être proposée en cas de négativité des deux précédents examens.



Pronostic

Le pronostic s'est considérablement amélioré ces dernières années, néanmoins, seul 10 à 15% des patients ont une espérance de vie similaire à la population générale (9).

Les éléments cités lors du bilan initial permettent d'obtenir les principaux scores pronostiques comme le score pronostique international (ISS) (10) relié à la survie, représenté dans le tableau 2 ci-dessous.

Stade	Définitions	Survie médiane
I	$\beta 2m < 3,5 \text{ mg/L}$ et Albumine $\geq 35 \text{ g/L}$	62 mois
II	Ni stade I, ni stade II	44 mois
III	$\beta 2m \geq 5,5 \text{ mg/L}$	29 mois

Tableau 2 : International Staging System selon *Greipp et al. 2005 J Clin Oncol*(10).

Ce score a été récemment révisé en y ajoutant les données de l'analyse cytogénétique initiale pour obtenir le R-ISS (11) représenté dans le tableau 3 ci-dessous.

	Critères	Fréquence	Survie à 5 ans
Stade I	ISS 1 Absence d'anomalie cytogénétique de haut risque LDH normaux	28%	82%
Stade II	Aucun critère du stade I ou II	62%	62%
Stade III	ISS III Anomalie cytogénétique de haut risque LDH augmentés	10%	40%

Tableau 3 : Revised International Staging System selon *Palumbo et al. 2015 J Clin Oncol* (11).



À noter que les survies exprimées dans le tableau ne prennent pas en compte les progrès thérapeutiques actuels, ces scores ayant été développés en 2005 et 2015. Parmi les anomalies cytogénétiques de haut risque, sont prises en compte uniquement la présence de del17p et/ou translocation(4 ;14) et/ou translocation(14 ;16). La recherche de la translocation(11 ;14) étant principalement en lien avec l'efficacité du venetoclax (12). L'amplification ou le gain de 1q est considéré comme un facteur de mauvais pronostic cytogénétique (13) et fait l'objet du score R2-ISS à l'inverse de la translocation(14 ;16) (14).

Traitement de première ligne

Le sujet de ce travail concernant le conditionnement avant autogreffe de cellules souches, il ne sera pas fait mention des stratégies thérapeutiques pour les patients non éligibles à ce type de traitement.

Le traitement de référence en première ligne des patients nouvellement diagnostiqués d'un myélome multiple en bon état général se compose de la séquence : Induction – Intensification avec autogreffe de cellules souches – Maintenance par lenalidomide.

L'autogreffe en première ligne a démontré son bénéfice en survie sans progression (SSP) dans une étude menée par l'Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) qui retrouvait un avantage en SSP quel que soit le score R-ISS dans le groupe avec autogreffe par rapport à celui sans autogreffe (50 mois contre 36 mois ; $p < 0,001$) sans avantage en survie globale (SG) à 4 ans (15). Ces résultats étaient semblables dans l'étude EMN02/HO95 avec une SSP supérieure dans le groupe autogreffe (56,7 mois contre 41,9 mois ; $p = 0,0001$) (16).

Le traitement d'induction doit se composer d'une combinaison de trois molécules incluant au moins du bortezomib et de la dexaméthasone (17). Aujourd'hui, la référence est l'association de ces deux molécules avec un médicament de la classe des immunomodulateurs (18). Le plus répandu étant le lenalidomide du fait de taux



important de très bonne réponse partielle (TBRP) et de réponse complète (RC) observés dans les études (15)(19) bien qu'aucune étude randomisée n'ait comparé le schéma Bortezomib-Lenalidomide-Dexaméthasone (VRD) avec le schéma Bortezomib-Thalidomide-Dexaméthasone (VTD). En attendant l'approbation par les instances sanitaires, le futur traitement d'induction se composera probablement d'un quadruplet de molécules, avec l'ajout de nouveaux anticorps comme le daratumumab (anti-CD38) (20), et une optimisation du triplet avec les nouveaux inhibiteurs du protéasome comme le carfilzomib (21). L'association Daratumumab-Bortezomib-Thalidomide-Dexaméthasone a déjà été validée par L'*European Medicines Agency* (EMA).

Le conditionnement avant autogreffe de référence est une chimiothérapie par melphalan haute dose (200 mg/m²). Les stratégies visant à améliorer ce conditionnement avec soit l'ajout du busulfan ou bien du bortezomib n'ont pas été efficaces, entraînant plus de toxicité sans bénéfice en SSP ou en SG (22)(23). Une étude plus récente a montré un bénéfice en SSP avec l'ajout du busulfan, résultats qui doivent encore être confirmés par d'autres études avant d'être intégrés dans les pratiques (24).

Le traitement de maintenance par lenalidomide après autogreffe permet une amélioration à la fois en SSP et en SG (25), il est désormais validé par l'EMA pour tous les patients jusqu'à progression.

En complément, certains patients semblent bénéficier d'une seconde autogreffe de cellules souches, notamment ceux à haut risque cytogénétique, avec une SSP de 46 mois contre 26,7 mois entre le groupe ayant eu deux autogreffes contre le groupe ayant eu une seule autogreffe (HR 0,59, p=0,062). Il est observé également un bénéfice en SG (HR 0,52 ; p=0,042) (26).



Évaluation de la réponse au traitement

L'évaluation de la réponse consiste historiquement en une mesure des concentrations en protéines monoclonales dans le sang et dans les urines par électrophorèse et/ou immunofixation (27). Il est important de rappeler que même en cas d'immunofixation négative, la réalisation d'un myélogramme est nécessaire : en cas de réponse complète sanguine ou urinaire, une plasmocytose > 5% est parfois retrouvée dans la moelle osseuse (28). Dans le cas des myélomes peu sécrétants, le dosage des chaînes légères sériques est nécessaire. Ce dosage permettant l'évaluation de la réponse complète « stringente » définie par l'obtention d'une réponse complète accompagnée d'un retour à un ratio normal des chaînes légères kappa/lambda (29).

Grâce aux nouvelles molécules, de plus en plus de patients sont en RC. Cependant, une part non négligeable d'entre eux continuent de rechuter, reflétant la présence d'une maladie résiduelle. De nouvelles méthodes d'évaluation de la réponse au traitement sont ainsi venues compléter les critères usuels de RC et de RC stringente.

Parmi les nouvelles techniques évaluant la maladie résiduelle (MRD) dans la moelle on retrouve la cytométrie de flux multiparamétrique (30) et les méthodes de biologie moléculaire (PCR, NGS) (31). Néanmoins, il semble exister une hétérogénéité tumorale intramédullaire importante dans le myélome multiple qui peut entraîner des faux négatifs. Pour cela, il a été développé des méthodes de détection de la MRD extramédullaire utilisant les nouvelles techniques d'imagerie comme le TEP-scanner (31)(32) ou bien l'IRM (33).

Dans le myélome multiple, obtenir une réponse complète avec une MRD négative est un facteur reconnu de meilleure SSP ainsi que de SG à la fois en première ligne mais également à la rechute (34)(35), d'où l'intérêt d'évaluer correctement la réponse au traitement.

Les critères détaillés d'évaluation de la réponse selon *l'International Myeloma Working Group* (IMWG) et *l'European society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) sont disponibles en annexe.



1.2 Prise en charge des myélomes multiples en première rechute

Place de l'autogreffe

L'autogreffe de cellules souches précédée d'une intensification a longtemps représenté le progrès majeur dans la prise en charge du myélome multiple avec un bénéfice indéniable pour les patients (36). Comme la plupart des nouvelles thérapeutiques en oncologie, elle a d'abord été développée à la rechute dès 1987 (37) et il est commun de nos jours de récolter un greffon suffisant dès le début de la maladie dans l'éventualité de réitérer ce traitement plus tard. L'étude BSBMT/UKMF retrouvait un bénéfice en SSP et en SG à une autogreffe de rattrapage comparée à une réinduction par bortezomib (19 mois vs 11 mois, $p < 0,001$ et 67 vs 52 mois, $p = 0,0169$ respectivement) (38). L'étude ReLAps2 de *Goldschmidt et al.* était la première étude randomisée à comparer une réinduction suivie d'une autogreffe puis lenalodamide de maintenance (bras A) par rapport à un traitement continu par lenalidomide-dexaméthasone (bras B) (39). De façon surprenante, l'étude principale ne retrouvait pas de différence en taux de réponse ou en taux de TBRP ou mieux (78% contre 75% ; $p = 0,57$ et 49% contre 47% ; $p = 0,81$), ni en SPP ou en SG avec un suivi médian de 36 mois (20,7 mois contre 18,8 mois ; $p = 0,34$ et non atteinte vs 62,7 mois ; $p = 0,37$). Ces résultats peuvent en partie être expliqués par l'absence d'autogreffe chez 29% des patients dans le bras avec autogreffe. Les auteurs ont alors réalisé une analyse par *landmark* (permettant de prendre en compte les variables d'exposition dépendantes du temps) au moment de l'autogreffe dans le bras A et au 5^e cycle dans le bras B : la SSP et la SG étaient alors en faveur de l'autogreffe (23,3 mois contre 20,1 mois ; $p = 0,09$ et non atteinte contre 57 mois ; $p = 0,05$).

Ainsi, les sociétés savantes européennes et américaines ont validé l'utilisation d'une autogreffe de rattrapage après une rémission supérieure à 18 mois en cas d'absence de maintenance par lenalidomide et supérieure à 36 mois en cas de maintenance (40)(41).



Thérapeutiques disponibles

Les progrès actuels dans la prise en charge du myélome multiple entraînent un choix très varié de thérapeutiques au moment de la rechute. Parmi les grandes classes thérapeutiques il est retrouvé un nouvel immunomodulateur : le pomalidomide, les nouveaux inhibiteurs du protéasome (carfilzomib, ixazomib), les anticorps anti-CD38 (protéines exprimées à la surface des plasmocytes tumoraux) comme le daratumumab et l'isatuximab, l'elotuzumab (un anticorps monoclonal anti-SLAMF7), un inhibiteur de XPO1 (le selinexor), un inhibiteur du Bcl-2 : le venetoclax ou bien un inhibiteur de HDAC (panobinostat)(42).

Le choix du traitement est principalement guidé par la classe de médicament utilisée lors de la prise en charge initiale. Ainsi, les patients ayant reçu du bortezomib mais sans lenalidomide en première ligne (Bortezomib-cyclophosphamide-dexaméthasone (VCD), VTD, Bortezomib-melphalan-prednisone (VMP)) sont éligibles à un traitement associant cette dernière molécule. Les associations carfilzomib-lenalidomide-dexaméthasone, daratumumab-lenalidomide-dexaméthasone, ixazomib-lenalidomide-dexaméthasone, elotuzumab-lenalidomide-dexaméthasone sont disponibles suite à différents essais cliniques publiés entre 2015 et 2016 (43)(44)(45)(46). En comparaison à l'association lenalidomide-dexaméthasone, l'ajout du carfilzomib ou de l'elotuzumab augmente significativement la SG (48,3 mois vs 40,4 mois ; $p=0,0045$ et 48,3 mois vs 39,6 mois ; $p=0,0408$ respectivement). L'ixazomib n'apporte pas de bénéfice en SG significatif (47) mais présente l'avantage d'être délivré par voie orale. Le daratumumab augmente significativement la SSP (44,5 mois contre 17,5 mois ; $p<0,0001$)(48) et est en attente des résultats en survie globale.

Les patients ayant reçu du lenalidomide en maintenance après une première autogreffe peuvent recevoir un nouvel inhibiteur du protéasome (carfilzomib-dexaméthasone (Kd) (49)) ou bien l'association entre un anticorps anti-CD38 et un inhibiteur du protéasome (daratumumab-bortezomib-dexaméthasone (DaraVd) (50), daratumumab-carfilzomib-dexaméthasone (DaraKd) (51), isatuximab-carfilzomib-dexaméthasone (IsaKd) (52)), en privilégiant le carfilzomib chez les patients réfractaires au bortezomib. Il est également possible d'introduire un nouvel



immunomodulateur comme le pomalidomide (PomVd) approuvé par l'EMA en 2019 (53). À noter que la validation des schémas thérapeutiques utilisant le daratumumab en première ligne risque à nouveau d'impacter le traitement de deuxième ligne.

Pour finir, deux autres classes de molécules ont également été développées dans le myélome multiple en rechute. Tout d'abord, le venetoclax, inhibiteur sélectif de Bcl-2, dont l'étude de phase III BELLINI a démontré un intérêt en association au bortezomib et à la dexaméthasone comparé à l'association bortezomib-dexaméthasone principalement pour les patients dont la cytogénétique retrouve une translocation(11 ;14) ou bien un taux d'expression de Bcl-2 important (HR 0,10 ; $p=0,003$) (12). Et enfin, le selinexor, inhibiteur oral d'XPO1, également en combinaison avec l'association bortezomib-dexaméthasone, retrouve une amélioration de la SSP en comparaison avec l'association bortezomib-dexaméthasone (13,9 mois contre 9,4 mois ; $p=0,0066$) (54).

Pour l'instant il n'y a pas de recommandation concernant les CAR-T cells ou bien les anticorps bispécifiques en deuxième ligne dans le myélome multiple, les études étant en cours (CARTITUDE-2 NCT04133636 par exemple).

1.3 Place de la radiothérapie dans le myélome multiple

Face à toutes ces nouvelles molécules, la place de la radiothérapie est de plus en plus remise en question dans l'arsenal thérapeutique du myélome multiple. Néanmoins, certaines indications restent et quelques études continuent à en évaluer l'intérêt.

Palliative

La principale utilisation de la radiothérapie dans le myélome multiple est en lien avec l'atteinte osseuse. En effet, au diagnostic, jusqu'à 90% des patients présentent une atteinte osseuse (55). La prise en charge consiste principalement en une radiothérapie de 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy chacune, notamment en cas de douleurs mal



contrôlées, de lésions à risques fracturaires ou de compression médullaire (56). Ce fractionnement a démontré son efficacité en comparaison avec un schéma de 8 Gy en une fraction, notamment sur la qualité de vie (57) et l'amélioration de la fonction motrice (58). Cette radiothérapie doit être associée à un agent résorptif osseux comme le dénosumab (55) et, si nécessaire, à un geste chirurgical (59). Cependant la radiothérapie seule a démontré une excellente efficacité dans les cas de compression médullaire, probablement grâce à la grande radiosensibilité de cette hémopathie (60). Avec l'amélioration considérable du pronostic des patients ces dernières années, le rôle de la radiothérapie dans le contrôle durable des symptômes est d'autant plus important et nécessite d'être amélioré. Un des champs d'action futur est l'utilisation de la radiothérapie stéréotaxique permettant, en plus d'une meilleure efficacité, de limiter le volume d'irradiation de la moelle osseuse, préservant ainsi au mieux sa fonction (61).

Ce traitement par radiothérapie palliative doit être distingué de l'utilisation de cette technique pour le plasmocytome solitaire. Cette forme rare de myélome multiple se manifeste par une masse unique composée de plasmocytes monoclonaux, soit intra-osseux, soit extramédullaire. Dans cette affection, la radiothérapie est utilisée comme un traitement à part entière visant à éradiquer la maladie, et ce, en utilisant des doses plus élevées. Elles peuvent aller de 35 à 40 Gy voir jusqu'à 50 Gy pour certains plasmocytomes extramédullaires (62).

Conditionnement d'allogreffe

La radiothérapie fait partie de la plupart des conditionnements avant allogreffe grâce à son apport dans la tolérance immunitaire, diminuant ainsi le risque de maladie du greffon contre l'hôte (GVH). La dose utilisée y est alors souvent moindre. Même si un taux de réponse moléculaire plus élevé a été observé avec l'allogreffe (63), elle reste très peu utilisée dans le myélome multiple désormais. En effet, beaucoup d'études ont étudié l'allogreffe dans le myélome multiple sans retrouver de bénéfice en SG (tableau 4). Une étude publiée en 2020 avec 10 ans de suivi médian, n'a pas retrouvé de bénéfice en SSP ou en SG dans la population avec un myélome multiple de risque

standard et dans le groupe à haut risque (64). Cette étude comparait une double autogreffe *versus* une autogreffe suivie d'une allogreffe chez les patients nouvellement diagnostiqués d'un myélome multiple. Cependant, le risque de rechute à 6 ans était largement diminué, suggérant une augmentation du contrôle de la maladie à long terme chez les patients à haut risque.

Une méta-analyse réalisée de 2007 à 2017 par *Yin et al.* (65) confirmait déjà les résultats de cette étude avec une absence de bénéfice en SG chez les patients de risque standard mais un bénéfice possible pour les hauts risques. Par ailleurs, dans certains cas particuliers, l'utilisation de l'allogreffe reste une possibilité notamment dans la leucémie à plasmocytes (66).

Le tableau 4 reprend une revue de la littérature (cf annexe) concernant la radiothérapie dans le conditionnement avant allogreffe dans le myélome multiple.

Référence	Année	Schéma	Ligne	Objectif de l'étude	Principal résultat
Van Elssen et al.(67)	2021	Cyc 14,5mg/kgx2 Flu 30mg/m ² x5 ICT 2Gy/1F	3 ^e ligne et +	Diminuer la rechute en utilisant un donneur haplo <i>KIR-ligand mismatch*</i>	Échec mais préliminaire
Giralt et al.(64)	2020	ICT 2Gy/1F	1 ^{ère} ligne	Comparaison auto+auto vs auto+allo	Absence de bénéfice en SSP et SG mais bénéfice à long terme en taux de rechute pour les hauts risques
Eisfeld et al.(68)	2020	NA	2 ^e ligne et + (jusqu'à 7)	Impact de la reconstitution immunitaire post-allogreffe	Immunoparésie a un impact sur la survie
López-Corral et al.(69)	2019	Flu 90mg/m ² ICT 2Gy/1F	2 ^e ligne et +	Impact de l'association nouvelles drogues et allogreffe	Efficacité similaire entre pré-transplantation/post transplantation ^s
Sahebi et al.(70)	2019	ICT 2 Gy/1F	2 ^e ligne et +	Efficacité de l'allogreffe haplo identique	Résultats prometteurs
Giaccone et al.(71)	2018	Auto+allogreffe ICT 2 Gy/1F	1 ^{ère} ligne	Impact des nouvelles drogues après allogreffe	Meilleure survie dans le groupe auto/allo vs auto/auto traité ensuite par les nouvelles drogues
Alsina et al.(72)	2014	ICT 2Gy/1F + Flu ICT 5Gy/1F ICT 8Gy/Frac ICT 9Gy/Frac + Mel 100	2 ^e et 3 ^e ligne	Faisabilité d'une maintenance par lenalidomide après allogreffe	Faisable à faible dose (10 mg) mais plus de GVH



Gahrton et al.(73)	2013	Flu 30mg/m ² x3 + ICT 2Gy/1F (auto+RICallo vs auto)	1 ^{ère} ligne	Auto+RICallo vs autogreffe seule	Supériorité auto+RICallo principalement pour del(13)
Montefusco et al.(74)	2013	ICT 2 Gy/1F ICT 9 Gy	2 ^e et + (jusqu'à 5)	Bortezomib-Dex-DLI pour rechute après allogreffe	Efficace et faisable
Krishnan et al.(75)	2011	Auto+allo vs auto+auto ICT 2 Gy/1F	1 ^{ère} ligne	Comparaison auto/allo vs auto/auto	Non supériorité pour les risques standards
Kneppers et al.(76)	2011	Auto+allo ICT 2 Gy/1F	1 ^{ère} ligne	Augmenter l'efficacité de l'allo grâce à une maintenance par lenalidomide	Échec (induction GVH)
Kröger et al.(77)	2010	MAC-allo ICT 9Gy/6F Bu 9-12mg/kg Cyc 120mg/kg	2 ^e ligne et +	Efficacité d'un conditionnement MAC	Long-survivant et longue SSP chez les patients en RC
Rotta et al.(78)	2009	Auto+allo ICT 2Gy/1F +/- Flu 30mg/m ²	2 ^e ligne et +	Efficacité du schéma auto+allo à la rechute	Prometteur surtout chez les patients traités 10 mois après la première ligne
Kuruville et al.(79)	2007	ICT 12 Gy/6F Cyc 50mg/kgx3	2 ^e ligne et +	Efficacité auto vs allo	Échec
Levenga et al.(80)	2007	Cyc 120mg/kg ICT 9Gy +/- Ida +/- antiTG	1 ^{ère} ligne	Efficacité DLI après allogreffe	Prometteur
Galimberti et al.(63)	2005	Auto+RICallo Flu 30mg/m ² x3 ICT 2Gy/1F	1 ^{ère} ligne	Impact de la MRD après allogreffe	Confirme l'impact de la MRD dans le contrôle de la maladie
Arora et al.(81)	2005	Cyc 60mg/kgx2 ICT 13,2/8F	1 ^{ère} ou 2 ^e ligne	Comparaison auto et allogreffe	- de TRM avec auto mais réponse + longue avec allo Allo + efficace chez les jeunes patients avec une maladie chimiosensible
Maloney et al.(82)	2003	Auto+RICallo ICT 2Gy/1F	2 ^e ligne et +	Efficacité et tolérance auto+RICallo	Bon profil de tolérance
Lokhorst et al.(83)	2003	Cyc 120mg/kg ICT (12Gy ou 9Gy) Ou Cyc 120mg/kg ICT (12Gy ou 9Gy) Ida 50mg/m ²	1 ^{ère} ligne	Efficacité-Toxicité-Suivi à long terme de l'allogreffe en première ligne (vs autogreffe)	Échec
Alyea et al.(84)	2001	Cyc 60mg/kgx2 ICT 14Gy/7F	2 ^e ligne et +	Réduire TRM avec injection DLI	Conditionnement trop toxique pour injecter DLI
Reynolds et al.(85)	2001	Cyc 120mg/kg Bu 9,6mg/kg ICT 9Gy/6F	2 ^e ligne et +	Comparer auto/allo (avec même conditionnement)	Meilleurs résultats avec Allogreffe (=effet GVH)
Cavo et al.(86)	2000	Cyc Mel ICT	NA	MRD après RC suite à allogreffe	Allogreffe permet de bon taux de MRD négative
Russell et al.(87)	2000	Mel110 ICT 12Gy/6F	2 ^e ligne et +	Efficacité d'une allogreffe avec MAC	Taux de RC élevé et toxicité acceptable

Barlogie et al.(88)	1999	Auto+allo Mel140 puis ICT 8,5-10,2Gy/5-6F	1 ^{ère} ligne	Efficacité auto+allo en 1 ^{ère} ligne	Importance d'une RC et donc d'un traitement intensif
Mehta et al.(89)	1998	Thio-Cyc-ATG ICT Ou Mel ICT	2 ^e ligne et +	Auto vs allogreffe en rattrapage	Supériorité de l'auto car moins de TRM mais meilleure SSP avec allogreffe
Varterasian et al.(90)	1997	Cyc-ICT Bu-Cyc-IOMT Mephalan ICT	NA	Auto vs Allo	Absence de différence mais plateau de survie dans le groupe allo
Bladé et al.(91)	1995	Cyc 120mg/kg ICT10-14 Gy	RC ou résistance aux traitements	Efficacité de l'allogreffe	Haut taux de RC et de complications (GVH)
Tura et al.(92)	1989	Cyc ICT Mel ou Carmustine	En réponse ou résistance aux traitements	Efficacité de l'allogreffe	Haut taux de RC et de décès liés au traitement
Gahrton et al.(93)	1989	Cyc ICT 10Gy/1F ou fractionnée	1 ^{ère} ligne et 2 ^e ligne	Efficacité de l'allogreffe	Résultats prometteurs, tendance aux longs survivants

Bu : busulfan ; Cyc: cyclophosphamide; Dex : dexamethasone ; DLI : Injection de lymphocytes du donneur Flu: fludarabine ; GVH : greffon vs hôte ; Ida : idarubicine ; MAC: conditionnement myéloablatif; Mel100 : melphalan 100mg/m²; Mel110 : melphalan 110mg/m²; Mel140 : melphalan 140mg/m²; RIC: conditionnement non-myéloablatif; Thio : thiotepa ; TRM : treatment-related mortality (mortalité liée au traitement)

*: killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR)-ligand non apparié donneur/receveur

§: l'histoire naturelle de la maladie entraine normalement une diminution de la SSP à chaque ligne, dans cette étude l'utilisation de nouvelles drogues après une allogreffe entraine une durée de survie similaire à leur utilisation plus précoce.

Tableau 4 : Revue de la littérature des études ayant utilisées l'ICT dans le conditionnement avant allogreffe dans le myélome multiple.

Globalement ce tableau permet de constater que près de la moitié des conditionnements avant allogreffe utilisent un schéma de 2Gy en une fraction. Ceci étant justifié par la forte radiosensibilité de la moelle osseuse : une dose de 0,3 à 1,6 Gy étant requise pour diminuer le nombre de cellules de la moelle à 37% (94)(95). Certains auteurs utilisent des schémas plus intensifs dans les conditionnements dits « myéloablatifs » compris entre 8 et 14 Gy avec un fractionnement à deux séances par jour. Une étude datant de 1989 utilise un ancien conditionnement de type 10 Gy/1F qui n'est plus utilisé de nos jours du fait de sa toxicité. Il est intéressant de noter que l'étude ayant augmenté la dose jusqu'à 14Gy a été principalement limitée par un fort taux de complications.



Dans la littérature sur l'allogreffe, il existe très peu de comparaison directe entre les conditionnements avec ou sans ICT, encore moins dans le myélome multiple. Néanmoins, notamment dans les leucémies aiguës ou en pédiatrie, l'utilisation de l'ICT semble mener vers de meilleurs résultats (96).

Conditionnement d'autogreffe

Dans les années 1980, le melphalan haute dose a été développé dans le myélome multiple tout d'abord sans (97) puis avec autogreffe de cellules souches (98). Néanmoins, la durée de rémission était relativement courte : seulement 3 mois chez des patients primo-traités par VAD (98). Le traitement pré-autogreffe a alors été intensifié par l'ajout de l'irradiation corporelle totale (37), bien que l'expérience de l'époque était limitée (99), ouvrant ainsi la voie à des décennies de développement de cette technique. Dans le conditionnement avant autogreffe, l'utilisation de la radiothérapie est principalement à visée anti tumorale. Elle est alors utilisée comme une forme de traitement systémique notamment grâce à la forte radiosensibilité des cellules myélomateuses (100) et, contrairement à la chimiothérapie, son efficacité ne dépend pas de l'absorption, de la clairance rénale ou de la fonction hépatique. L'ensemble des études utilisant la radiothérapie dans le conditionnement pré autogreffe dans le myélome multiple est résumé dans le tableau 5 ci-dessous réalisé à la suite d'une revue de la littérature décrite en annexe.



Référence	Année	Nb patients	Schéma	Ligne	Taux de RC avant ICT	Taux de RC après ICT
Byrne et al. (101)	2013	18	Cyc 6g/m ² x4 ICT 6Gy/2F	1 ^{ère} ligne	0%	55,5% (TBRP+RC)
Sonneveld et al.(102)	2007	116	Cyc 120mg/kg x2 ICT 9Gy	1 ^{ère} ligne	4%	34%
Barlogie et al.(103)	2006	213	Mel 140 ICT 12Gy/8F	1 ^{ère} ligne	8%	17%
Zaucha et al. ^E (104)	2006	21	12Gy/8F n=7 13,5Gy/8F n=5 15Gy/8F n=9	1 ^{ère} ligne (tandem)	NA	NA
Bladé et al.(105)	2005	24	Mel 140 TBI 12Gy/4F	1 ^{ère} ligne	NA	37%*
Einsele et al. (106)	2003	89	Busulfan 12mg/kg Cyc 120mg/kg ICT 9Gy/6F	1 ^{ère} ligne et +	NA	48% (1 ^{ère} ligne (n=33)) 41% (pré-traité (n=56))
Segeren et al.(107)	2003	132	Cyc 60mg/kg x2 ICT: 9Gy/1F - 5Gy/2F - 6Gy/2F	1 ^{ère} ligne	3%	17%
Malphettes et al.(108)	2003	32	<u>Bras A :</u> Carmustine- Etoposide-Mel 140- ICT 12Gy/6F <u>Bras B :</u> Double auto, la 2 ^e avec Mel 140 + ICT 12 Gy/6F	1 ^{ère} ligne	NA	NA
Moreau et al.(109)	2002	140	Mel 140 ICT 8Gy/4F	1 ^{ère} ligne	6% RC 13% TBRP	29% RC 14% TBRP
Michallet et al.(110)	2000	20	Mel 140 ICT 8Gy/2F	1 ^{ère} ligne	0% (100% RP)	26%
Desikan et al.(111)	2000	24	Mel 140 ICT 11,25Gy/9F	1 ^{ère} ligne (tandem)	42% (entre auto 1 et auto 2)	71% (RC)
Schenkein et al.(112)	2000	36	Mel 140 Cyc 60mg/kg x2 ICT 15Gy/6F	2 ^e ligne et +	NA	61,1%
Abraham et al. (113)	1999	100	Mel 160 Etoposide 60 ICT 12 Gy/6F	2 ^e ligne et +	NA	10%
Rajkumar et al.(114)	1999	Bras A : 57 Bras B : 11	<u>Bras A :</u> Mel 140 TBI 12 Gy/6F <u>Bras B :</u> Mel 140 Cyc 120mg/kg ICT 9Gy/6F	2 ^e ligne et +	NA	32% **
Barlogie et al.(88)	1999	10	Mel 140 ICT 8,5-11,25 Gy en 5 à 6 fractions	1 ^{ère} ligne (tandem)	0% (100%<RP)	20%
Ferland et al.(115)	1998	91	Lom-VP16-Cyc- Mel ^s ICT 12 Gy/6F – 10Gy/1F	1 ^{ère} ligne	NA	62%
Barlogie et al.(116)	1998	Bras A : 37 Bras B : 18	<u>Bras A :</u> Mel 140 ICT 8,5 Gy/5F <u>Bras B :</u> Thio 750 ICT 8,5 Gy/5F	1 ^{ère} ligne et +	NA	A : 27% B : 11%
Mehta et al.(89)	1998	14	Mel 140 ICT 11,25 Gy	2 ^e ligne	NA	NA

Goldschmidt et al.(117)	1997	50	Mel 140 ICT 14,4Gy/8F	1 ^{ère} ligne	14%	48%
Attal et al.(118)	1996	100	Mel 140 ICT 8Gy/4F	1 ^{ère} ligne	NA	22% RC 16% TBRP
Bensingier et al.(119)	1996	36	Busulfan 14mg/kg Cyc 120mg/kg ICT (6Gy - 7,5 Gy - 10,5 Gy) 1,5 Gy/12h	1 ^{ère} ligne et +	NA	NA
Marit et al.(120)	1996	67	Mel 140 ICT (8-15 Gy) +3 patients ayant eu Cyc120 en plus	2 ^e ligne et +	0%	32%
Alexanian et al. (121)	1995	17	Mel 140 ICT 8,5 Gy/5F	2 ^e ligne	0%	NA
Harousseau et al. (122)	1995	100	Mel 140 + n=44 : 8Gy en 4F n=18 : 10Gy/1F n=30 : 12Gy/6F n=8 : autres	1 ^{ère} ligne	NA	<10 Gy : 32% ≥10 Gy : 25%
Williams et al.(123)	1994	23	Mel (80-110-140) n=18 ICT 7,4- 8,8/1F n=3 8-10Gy bifractionnée	1 ^{ère} ligne	8,7%	24%
Attal et al.(124)	1992	16	Mel 140 ICT 8Gy/4F	1 ^{ère} ligne	0%	43%

Cyc : cyclophosphamide; Mel140 : melphalan 140mg/m² ; * : 37% vs 28% pour mel 200 mais non significatif ; ** : 3 patients n'ont pas reçus d'irradiation corporelle totale ; \$: Lomustine PO 120 mg/m² x1, VP16 250 mg/m² x2, Cyclophosphamide 60 mg/kg, melphalan 140 mg/m² ; £ : utilise une forme d'IOMT ancienne (cache hépatique et pulmonaire)

Tableau 5 : Revue de la littérature de l'ensemble des schémas d'irradiation corporelle totale utilisés dans le conditionnement avant autogreffe de cellules souches dans le myélome multiple.

Ce tableau permet de constater la très grande hétérogénéité de prescription de dose avec près de 23 schémas différents. On peut noter une différence entre les schémas fractionnés et les schémas en une fraction : 20 schémas contre 3, ce qui est cohérent avec l'utilisation du fractionnement afin de limiter la toxicité (voir plus bas). Les deux schémas les plus représentés sont le schéma en 12 Gy / 6 Fractions (6 études au moins) et le schéma de *Moreau et al.* de 8 Gy en 4 fractions(109). On notera que seulement 4 études utilisent un schéma supérieur à la dose de 12 Grays. Pour ce qui



est de la chimiothérapie associée, le cytotoxique de loin le plus utilisé est le melphalan à la dose de 140 mg/m².

L'étude de *Attal et al.* en 1996 (118) est la première à démontrer dans un essai randomisé contrôlé la supériorité de l'intensification thérapeutique, en utilisant alors un schéma comprenant une ICT (8Gy/4F) et du melphalan 140 mg/m². Cette étude enrôlait des patients en première phase de traitement comme la majorité des études utilisant un conditionnement contenant une ICT : dans notre revue de la littérature, 2/3 des études concernaient des patients nouvellement diagnostiqués.

En 2002, *Moreau et al.* réalisent la seule et unique étude randomisée comparant un conditionnement avec et sans irradiation corporelle totale (109) : melphalan 140 mg/m² associée à une irradiation corporelle totale à la dose de 8 Gy comparé à du melphalan 200 mg/m². Il n'y avait pas de différence en SSP (21 mois contre 20,5 mois ; p=0,6) mais une différence en SG en faveur du bras sans ICT (45,5 mois contre 65,8 mois ; p=0,05). On y observe une toxicité supérieure dans le bras ICT notamment de mucite de grade 3. La différence en SG était principalement expliquée par un meilleur accès à une deuxième autogreffe dans le groupe melphalan 200mg/m² et à la toxicité du groupe ICT.

Dès lors les études utilisant l'ICT dans le conditionnement pré-autogreffe ont diminué : 8 études sont recensées après 2002 contre 17 avant. L'ICT faisant également face aux problèmes de patients non éligibles du fait d'antécédents d'irradiation, notamment de la moelle épinière, ainsi qu'à la difficulté d'augmenter la dose sans majorer la toxicité.

Afin de palier à ces limites, des équipes ont développé l'irradiation ostéomédullaire totale, dont les prémices ont pu être observés avec l'étude de *Bensinger et al.* en 1996 (119) qui utilisaient un boost aux électrons pour éviter le sous dosage des côtes en lien avec la protection pulmonaire. Une équipe asiatique a démontré la possibilité d'utiliser la tomothérapie hélicoïdale pour l'IOMT en 2009(125) et 2013(126) en utilisant le même schéma que *Moreau et al.* (IOMT 8 Gy + melphalan 140 mg/m²). En parallèle l'équipe du City of Hope en Californie a démontré la possibilité d'augmenter

la dose à la moelle osseuse jusqu'à 16 Gy tout en épargnant les tissus sains dans une étude de phase 1 en 2011(127). Dans cette étude, la dose à la cavité buccale était 5 fois plus faible que la dose prescrite. Ces résultats prometteurs permettent d'envisager alors une augmentation de la dose aux volumes cibles tout en diminuant la toxicité en épargnant les tissus sains.

1.4 Irradiation corporelle ou ostéomédullaire totale

Technique conventionnelle

La technique d'ICT a fait l'objet de nombreux rapports dans la littérature depuis les années 1980 (128). Les pratiques sont très hétérogènes dans le monde (129) et la technique la plus utilisée de nos jours reste celle qui utilise les accélérateurs classiques. Afin d'obtenir une grande taille de champ le patient est placé à une distance source-peau importante (de l'ordre de 4 mètres). Ensuite, différents positionnements de champs peuvent être utilisés : soit un antérieur et un postérieur (décubitus ventral puis dorsal), soit en décubitus latéral avec la tête de l'appareil à 90° et le collimateur tourné à 45° afin d'utiliser la diagonale du champ d'irradiation. La technique en décubitus ventral permet un repositionnement plus simple mais nécessite la plupart du temps un système de fosse (Figures 1 et 2) afin d'obtenir une distance source-peau importante.



Figure 1 : Photographie de la salle de traitement utilisée au centre René Gauducheau à Saint Herblain pour l'ICT. On constate l'ouverture de la fosse.

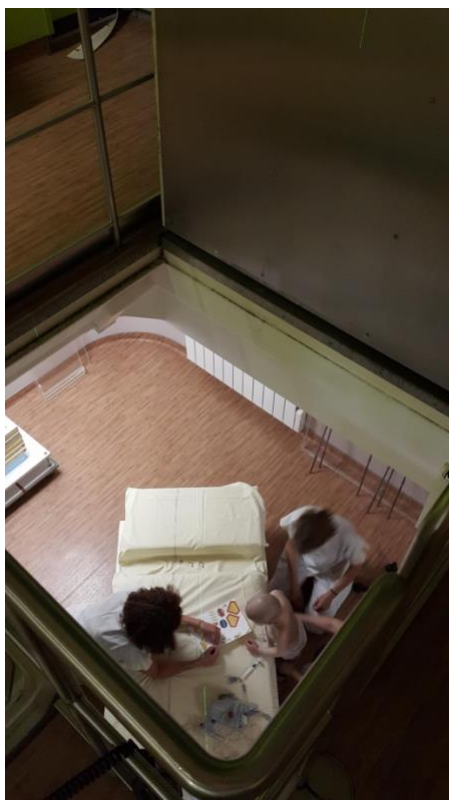


Figure 2 : Vue de la fosse depuis la tête de l'appareil.

Néanmoins ces techniques présentent de grandes variations de dose avec parfois jusqu'à 32% de dose supplémentaire aux poumons par rapport à la dose prévue (130). De nombreuses équipes ont alors commencé à travailler sur l'irradiation avec modulation d'intensité pour améliorer l'homogénéité de distribution de la dose et diminuer la dose aux organes à risque afin de réduire la toxicité de ce traitement.

Toxicité

La toxicité aiguë la plus usuelle de l'irradiation corporelle totale est représentée par les nausées(131) (35%-66%) qui sont facilement prises en charge par les médicaments actuels. Les autres complications aiguës comprennent la mucite, les diarrhées, l'anorexie, l'œsophagite, l'alopecie (131). Parmi les autres complications, la pneumopathie interstitielle radio induite est la complication dose-dépendante la plus



classique, allant de 6 à 30% d'incidence selon les études (132)(133). Le fractionnement, l'hyperfractionnement (134) et l'utilisation de protection pulmonaire (135) sont les méthodes classiques ayant permis de diminuer la toxicité, la dose moyenne devant rester inférieure à 8 Gy afin de diminuer l'incidence de toxicité pulmonaire. Malgré l'utilisation de toutes ces méthodes, l'incidence de cette complication reste aux alentours de 25% lorsque l'ICT est combinée à la chimiothérapie, cependant le fractionnement a permis de largement diminuer le taux de décès (136)(137).

Grâce aux connaissances actuelles, la prise en charge des toxicités aiguës présente peu de problème en pratique clinique. À l'inverse, les effets secondaires à long terme sont plus redoutés comme : le risque de cataracte qui concernent près de 30 à 40% des patients (138), l'insuffisance gonadique, l'insuffisance thyroïdienne (139), l'ostéoporose (140) ou bien l'insuffisance rénale (141).

Une autre complication à long terme plus problématique est le risque de second cancer. Néanmoins ce risque est partie intégrante de tous les conditionnements de greffe et le rôle spécifique de l'ICT reste débattu : une cohorte de près de 28 000 patients ayant été traités par un conditionnement avant allogreffe a été analysé. Le facteur influençant le plus le risque de second cancer chez les patients traités avec une ICT est l'âge, et notamment avant 30 ans (142). La possibilité d'une relation linéaire avec l'augmentation de la dose totale reste un sujet d'étude qui n'est pas encore tranché.

Irradiation ostéomédullaire

La principale évolution de la radiothérapie dans les 20 dernières années consiste en l'utilisation de la modulation d'intensité (IMRT). Néanmoins, cette technique n'a pas encore été implantée en routine pour l'ICT alors que celle-ci présente des limites comme développé plus haut. Les premiers travaux utilisant l'IMRT notamment avec la tomothérapie hélicoïdale pour l'irradiation ostéomédullaire totale ont commencé dès



2005 (143), afin de répondre au challenge des indications en baisse de l'ICT dans les conditionnements pré greffe à cause de la toxicité induite notamment.

Un des avantages de cette technique est le champ de traitement important (de l'ordre de 60x160cm)(144), même si cela impose généralement un traitement en deux parties pour les patients adultes, compliquant ainsi la gestion de la « recoupe » (145). Elle permet également de traiter les patients en position « classique » de traitement, c'est-à-dire allongé sur le dos, permettant un meilleur repositionnement. Afin de garantir un traitement avec la plus grande conformité possible, l'immobilisation du patient est un des points important de l'IOMT (146) et sera développée dans la partie « Méthodes » de ce travail. La tomothérapie utilise des débits de dose proche de 8,5 Gy/min contre 0,05-0,5 avec l'ICT classique (distance source-patient importante). Les autres détails techniques de l'IOMT seront décrits dans la partie « Méthodes » de ce travail.

Elle ouvre également la possibilité d'une radiothérapie guidée par l'image (IGRT) permettant de mieux gérer les sites préalablement irradiés et ainsi ne pas exclure un patient de ce type de traitement s'il a déjà reçu une irradiation antérieure (ce qui est fréquent comme cité plus haut dans la partie radiothérapie palliative). L'IGRT permet surtout une augmentation de la dose aux volumes cibles en diminuant la dose aux organes à risques (OAR). En parallèle, des techniques utilisant l'arthérapie volumétrique par modulation d'intensité (VMAT) ont également été développées (147) et seront développées dans la partie « Discussion ».

Problématique

La profondeur de la réponse a un intérêt majeur dans le myélome multiple, rendant l'intensification suivie d'une greffe de cellules souches fondamentale dans le traitement en première ligne. Néanmoins, une grande majorité des patients finissent par rechuter.

À la rechute, l'obtention d'une RC a également un impact majeur, une deuxième intensification a le potentiel pour améliorer le contrôle de la maladie.



L'utilisation de la radiothérapie dans l'intensification avant autogreffe n'est plus un standard devant la toxicité induite par l'ICT, néanmoins l'IOMT peut permettre d'améliorer le rapport efficacité-toxicité.

Ainsi, l'objectif de cette étude est de proposer une deuxième intensification à des patients présentant un myélome multiple en 1^{ère} rechute en utilisant l'IOMT à dose progressivement croissante associée à une dose fixe de melphalan (140 mg/m²).



2. MATÉRIELS ET MÉTHODES

2.1 Population de l'étude

Cette étude prospective multicentrique française de phase I, a inclus des patients âgés de 18 à 65 ans présentant une première rechute d'un myélome multiple. Pour être inclus, les patients devaient avoir répondu à une chimiothérapie « de rattrapage » (stabilité, réponse partielle, très bonne réponse partielle (TBRP), réponse complète (RC)) laissée au choix de l'investigateur et ne devaient pas avoir été traités par une irradiation corporelle totale en première ligne. Les critères d'exclusion comprenaient :

- Myélome multiple en première poussée ou myélome multiple en 2^{ème} ou X^{ème} rechute
- PS $\geq$ 2
- Antécédent de cancer, hors carcinome basocellulaire cutané et carcinome in situ du col utérin
- Antécédent d'irradiation focalisée à l'origine d'une dose cumulée qui, avec l'irradiation ostéomédullaire, excéderait 45 Gy à la moelle épinière
- Antécédents cardiaques sévères et toute maladie vasculaire ou diabète non contrôlés
- Patiente enceinte ou en âge de procréer sans contraception efficace
- Amylose ou myélome multiple compliqué d'amylose
- Métastases cérébrales du myélome multiple
- Plaquettes $< 50.000/\text{mm}^3$, polynucléaires neutrophiles $< 1.000/\text{uL}$, Hémoglobine $< 8\text{g/dl}$ à distance de transfusion
- Bilirubine $> 1,5$ fois la normale, SGOT-SGPT-phosphatases alcalines > 2 fois la normale
- Clairance de la créatinine $< 60 \text{ ml/min}$
- Sérologie VIH positive
- Impossibilité d'un suivi régulier
- Majeur sous tutelle ou privé de liberté

2.2 Traitement

Irradiation ostéomédullaire totale

La préparation pour l'IOMT nécessite la réalisation d'un scanner dosimétrique non injecté mais avec opacification digestive. Il est réalisé 3 acquisitions avec des coupes de 3 mm pour le contourage des organes mobiles (côtes, poumons, foie, rate, rein) :

- En respiration libre
- En fin d'inspiration
- En fin d'expiration

Au cours de ce scanner dosimétrique, un masque thermoformé 5 points (tête et épaules) est confectionné, le patient est installé sur le dos, billot sous les genoux et bras le long du corps comme ci-dessous (figure 3). Afin de garantir l'immobilité du patient, un système de contention thermoformé est également mis en place selon les habitudes de chaque centre et selon les différents modèles décrits dans la littérature (148).

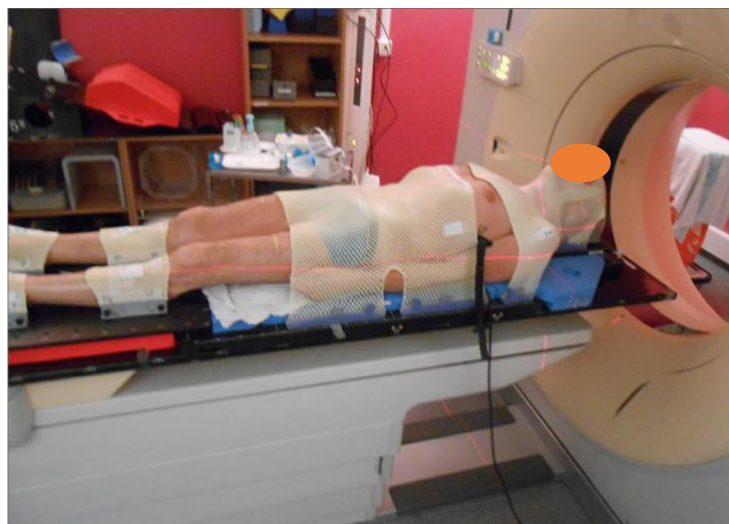


Figure 3 : Photo d'un patient au moment du scanner dosimétrique. On observe le masque 5 points. Ici, il a été réalisé des contentions thoraco-abdominales, genoux et chevilles, à la discrétion de l'investigateur.



Une fois le scanner réalisé, le contourage des OAR est réalisé : cerveau, yeux, cristallins, cavité buccale, parotides, thyroïde, poumons, cœur, œsophage, foie, estomac, grêle, reins, rectum, vessie, testicules, ovaires. Ensuite, les volumes cibles sont contourés selon les modalités suivantes :

- Côtes : $PTV = GTV + \text{distance inspiration-expiration (mm)}$
- Membres supérieurs et cuisses : $PTV = GTV + 5\text{mm}$
- Autres structures osseuses : $PTV = GTV + 3\text{mm}$

La mandibule était exclue des organes cibles.

La dosimétrie est réalisée de telle sorte que 85% du GTV reçoive la dose prescrite avec une dose maximum aux organes à risque ne devant pas dépasser en moyenne 50% de la dose prescrite et une dose maximum aux poumons devant être inférieure à 8 Gy quelle que soit la dose prescrite.

Si un traitement complémentaire de la partie distale des membres inférieurs était nécessaire, celui-ci était réalisé selon deux méthodes au choix : la première consistait à repérer la partie distale du traitement au niveau des fémurs et de la marquer à l'aide d'un fil métallique. Le traitement de la partie inférieure était alors réalisé sous un accélérateur linéaire conventionnel. La deuxième technique était celle dite des gradients de dose contrôlés : deux plans de traitement étaient réalisés, un en « Head first supine » (HFS) et un en « Feet first supine » (FFS). Chaque plan délivrant 50% de la dose au niveau du « PTV jonction » localisé au niveau des fémurs (absence d'OAR dans cette région) (149). L'ouverture de mâchoire est de 5cm.

La distribution de dose est représentée Figure 4.

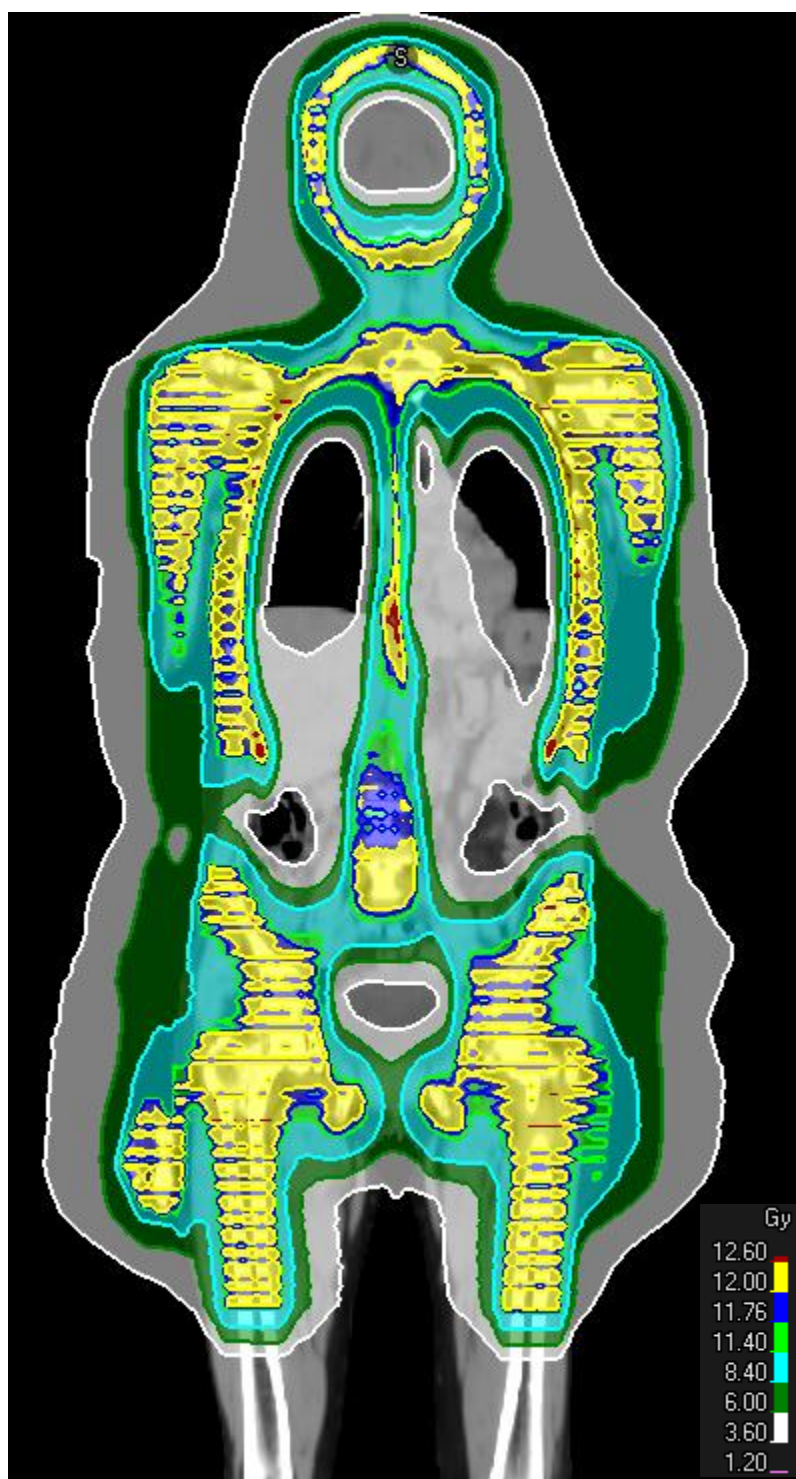


Figure 4 : Exemple de distribution de dose chez un patient traité au palier 12 Gy. Le traitement de la partie distale des membres inférieurs n'est pas représenté ici.



Les séances ont été réalisées sous un accélérateur de type Tomotherapy HI-ART™ à raison de 8 séances, 2 séances par jour pendant 4 jours avec au moins 6 heures d'intervalle entre deux séances. Un contrôle quotidien du repositionnement par MVCT (pelvis+tête-épaules) était demandé (150). Les doses (Gy) par séance étaient, en fonction du palier, de 1 – 1,25 – 1,5 – 1,75 soit respectivement 8 – 10 – 12 – 14 Gy en dose totale.

Melphalan

Le lendemain de la dernière séance, une injection de melphalan 140 mg/m² est réalisée en perfusion intra veineuse sur 30 à 60 minutes, après injection d'antiémétique et hyperhydratation forcée selon les habitudes de chaque centre.

Autogreffe de cellules souches

Le recueil des cellules souches périphériques (CSP) a été préalablement effectué en première ligne pour l'ensemble des patients, il n'a donc pas été nécessaire de procéder à un nouveau recueil pour l'étude. Ainsi, pour participer à l'essai les patients devaient avoir un greffon disponible congelé de bonne qualité, idéalement d'au moins $2,5 \times 10^6$ cellules CD34+ par kilogramme. Elles sont réinjectées 48 heures au plus tard après l'injection de melphalan à une vitesse de 5 à 20 mL par minute.

Hospitalisation

Cette association « irradiation ostéomédullaire totale + melphalan » étant considérée comme un conditionnement « myéloablatif », les patients devaient être hospitalisés en chambre stérile à flux laminaire. Au cours de l'hospitalisation les mesures de suivi habituelles étaient effectuées : surveillance NFS, support transfusionnel si nécessaire etc. Les patients pouvaient sortir d'hospitalisation dès la résolution de tous les effets

indésirables et l'obtention d'un chiffre de polynucléaires neutrophiles supérieur à 2500/mm³.

Suivi

Les patients étaient suivis jusqu'à 90 jours post-greffe pour le suivi de pharmacovigilance puis jusqu'au moins 18 mois ou jusqu'au décès pour évaluer la rechute et la progression. Ils ont été suivis une fois par semaine le premier mois suivant leur hospitalisation (évaluation clinique et biologique de routine), puis tous les mois pendant 3 mois, puis tous les 3 mois jusqu'à progression ou décès.

		IOMT 2 fractions/jour				M		A	Période de DLT				Suivi	
	Inclusion	J-6	J-5	J-4	J-3	J-2	J-1	J0	J1 à J30	J30	J30-J60 (hebdo)	J90	Trimestriel	M18 à progression
Examen clinique	X	X (autant que nécessaire)								X	X	X	X	X
IRM	X									X		X	X	X
TEP-CT	X									X		X	X	X
Bilan cardiologique	X													
NFS	X									X	X	X	X	X
Ionogramme	X										X			X
Coagulation	X	X (autant que nécessaire)									X			X
Bilan hépatique et rénal	X										X			X
Bilan infectieux	X	X (autant que nécessaire)												X
Immunofixation	X	X (autant que nécessaire)								X	X	X	X	X
Sérologie virale	X	X (autant que nécessaire)								X	X	X	X	X
Electrophorèse protéines urinaires / sang	X								X	X	X	X	X	X
Myélogramme	X								X			X	X	X

Figure 5 : Ligne chronologique du parcours du patient de son inclusion jusqu'à la fin de son suivi.

M : melphalan, A : autogreffe



2.3 Critères de jugement

Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est la détermination de la dose maximale tolérée (DMT) de l'IOMT en Gray, qui est déterminée selon l'évaluation des toxicités dite « toxicité dose-limitante » permettant de définir le palier N de la dose limitante toxique (DLT).

Il est considéré comme DLT (selon les critères NCI-CTCAE v4) :

- Toxicité de grade 4 non hématologique hormis la mucite, la diarrhée, les vomissements, toutes réactions imputables à la transfusion de CSP ou au facteur de croissance (G-CSF)
- Neutropénie de grade 4 d'une durée supérieure à 15 jours
- Thrombopénie de grade 4 d'une durée supérieure à 28 jours

Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient la toxicité aiguë et différée selon le grade NCI-CTCAE v4., l'efficacité exprimée en taux (%) de RC et TBRP. Un suivi systématique des patients jusqu'au décès permet un complément d'analyse de la toxicité à moyen terme. Le taux de réponse, la durée de réponse, ainsi que la survie sans progression et la survie globale ont été évalués.

L'efficacité a été évaluée par IRM ou TEP selon *l'international myeloma working group uniform response criteria* pour les maladies mesurables et selon la *Freelite™ disease response criteria* et la *modified ebmt response criteria* (cf annexe).



2.4 Statistiques

L'escalade de dose a été réalisée selon la méthode Fibonacci modifiée dite « 3x3 » : à chaque palier de dose, 3 patients doivent être inclus. L'escalade de dose au palier suivant est conditionnée par l'absence de DLT. Si une DLT survient, 3 patients supplémentaires doivent être inclus au même palier. Si une 2^e DLT survient parmi les 3 patients supplémentaires, ce palier est considéré comme la DMT et trois nouveaux patients seront inclus au palier inférieur. La figure A1 en annexe représente le modèle de Fibonacci modifié.

Les données des variables qualitatives sont représentées en pourcentage.

La durée médiane de suivi a été calculée par la méthode de Kaplan-Meier inversée. Les courbes de survie globale, de survie sans progression sont présentées selon la méthode de Kaplan Meier. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel XLSTAT software (Ad-insoft Corporation).



3. RÉSULTATS

3.1 Population

Il y a eu 14 patients enrôlés dans l'étude entre avril 2013 et mars 2019 pour un total de 13 patients inclus, répartis sur 4 centres de radiothérapie français (liste des centres en annexe). Tous les patients ont complété l'intégralité du suivi soit les 18 mois requis.

Age médian (étendu)	60 (46-64)
Sexe : homme/femme	8/5
Dose (Gy)	
8	3
10	3
12	6
14	1
ISS score	
I	7
II	5
III	1
Salmon et Durie	
IA	3
IB	0
IIA	2
IIB	0
IIIA	7
IIIB	0
Inconnu	1
Chaînes lourdes	
IgG	9
IgA	1
Chaînes légères	
Kappa	11
Lambda	2
Myélome multiple à chaînes légères (κ/λ)	3 (2/1)
Traitement de première ligne	
Bortezomib-thalidomide-dex	8
Bortezomib-melphalan-prednisone	2
Adriamycine-vincristine-dex	3
Radiothérapie	3
Chimiothérapie de rattrapage	
Lenalidomide-dex	7
Bortezomib-lenalidomide-dex	4
Bendamustine-bortezomib-dex	1
Carfilzomib-lenalidomide-dex	1

Tableau 6 : Caractéristiques de l'ensemble des patients inclus dans l'étude.

Dex : dexaméthasone

Parmi les 13 patients analysés, 3 ont un myélome multiple à chaînes légères. Les données de cytogénétiques étaient disponibles pour 9 patients et ne retrouvaient pas d'anomalie à haut risque. Concernant les traitements antérieurs reçus, tous les patients ont eu une greffe de CSP en 1^{ère} ligne, 62% ont reçu une première phase de traitement par VTD, 15% par l'association VMP, 23% l'association Adriamycine-Vincristine-Dexaméthasone (VAD). La chimiothérapie de rattrapage a été l'association Lenalidomide-Dexaméthasone pour 7 patients, l'association VRD pour 4 patients, l'association Bendamustine-Bortezomib-Dexaméthasone pour 1 patient, et l'association Carfilzomib-Lenalidomide-Dexaméthasone (KRD) pour 1 patient. Il est intéressant de noter que 3 patients ont un antécédent d'irradiation, décrit dans le tableau 7 ci-dessous. Conformément au protocole, la dose cumulée n'excédait pas 45 Gy à la moelle épinière.

Palier	Temps	Volume irradié	Dose	Nombre séance
12	1 ^{ère} ligne	T5-T10	20	5
8	Rattrapage	Sternum	50	22
8	1 ^{ère} ligne	C7-T2	41.5	18

Tableau 7 : Description des antécédents de radiothérapie chez 3 patients.

La durée moyenne entre le diagnostic de myélome et le traitement par IOMT était de 62,6 mois (36 à 97 mois). Les patients ont tous reçu leur IOMT suivie du melphalan et autogreffe de CSP entre avril 2013 et mars 2019.

3.2 Toxicité et DLT

Tous les patients ont eu une neutropénie de grade 4 ($< 500/\text{mm}^3$), 11 patients sur 13 ont eu une thrombopénie de grade 4 (plaquettes $< 20 \text{ G/L}$). Le temps moyen pour récupérer des polynucléaires neutrophiles supérieurs à $500/\text{mm}^3$ était de 10,8 jours (9



à 14 jours). Le temps moyen pour récupérer des plaquettes supérieures à 50 G/L était de 15,5 jours (6 à 23 jours). La durée moyenne d'hospitalisation était de 16,2 jours après l'injection de CSP (10 à 36 jours).

Les données globales de toxicité sont reportées dans le tableau 8. Une seule toxicité constituant une DLT a été déclarée chez un patient au palier de 12 Gy, les toxicités de grade 3 ou 4 selon le niveau de dose sont décrites dans le tableau 9. Il a donc été réalisé l'inclusion de 3 nouveaux patients à ce palier sans qu'une nouvelle DLT n'ait été déclarée. Le recrutement a donc pu reprendre avec l'inclusion d'un nouveau patient au palier supérieur (14 Gy) qui n'a pas présenté d'événement indésirable constituant une DLT.

Les autres toxicités sont représentées par 38% des patients présentant des diarrhées, 38% une mucite, dont 15% de mucite sévère de grade 4. Également, 38% de fièvre sans infection bactérienne ont été retrouvées (tableau 9).

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Radiodermite	1			
Diarrhées	1	3	1	
Sepsis sévère			2	1
Mucite			3	2
Fièvre non documentée		2	3	
Douleur thoracique		2		
Insuffisance rénale aiguë		1	3	
Cystite à BK virus			1	
Pneumopathie interstitielle			1	
Syndrome de relargage de cytokine			1	
Hypokaliémie			1	
Fibrillation atriale		1		
Œdème aigu pulmonaire			1	

Tableau 8 : Ensemble des toxicités observées au cours de l'étude.



Niveau de dose (Gy)	8	8	8	10	10	10	12	12	12	12	12	12	14	% toxicité	% toxicité (tous grades)
Diarrhée									3					8%	38%
Sepsis sévère	3						3	4						23%	23%
Mucite	4	4		3				3		3				38%	38%
Fièvre inexpliquée	3		3					3						23%	46%
IRA								3						8%	15%
Cystite à BK virus										3				8%	8%
Pneumopathie interstitielle				3										8%	8%
Syndrome de relargage cytokinique				3										8%	8%
Hypokaliémie								3						8%	8%
Oedème pulmonaire								3						8%	8%

Tableau 9 : Toxicité de grade 3 ou 4 selon le niveau de dose. Surligné en jaune : unique DLT observée au palier de 12 Gy : sepsis sévère de grade 4.

Le suivi des patients étant poursuivi jusqu'au décès, les toxicités à moyen terme ont pu être évaluées. Il a été évalué principalement les toxicités cardiaques, pulmonaires, la cataracte, les seconds cancers et les problèmes thyroïdiens par simple recueil dans les dossiers sans examens systématiques. 1 patient a eu une cataracte, 1 patient a présenté des infections pulmonaires à répétitions, 2 patients ont eu des problèmes cardiaques (1 flutter et 1 SCA), 2 patients ont présenté un second cancer (1 carcinome baso cellulaire et 1 carcinome in situ du sein). Enfin un patient a présenté une hypothyroïdie fruste.

3.3 Efficacité

Avec un suivi médian de 55 mois, 70% des patients étaient encore en vie à la fin du suivi protocolaire. On peut noter la présence de nombreux longs survivants avec 4 patients toujours en vie après 55 mois de suivi et un taux non négligeable de très bon répondeur puisque 3 patients n'avaient toujours pas progressé après 18, 40 et 60 mois

de suivi. En termes de réponse, 30,8% étaient en RC après le traitement et 38,5% en TBRP. A noter que 2 patients sont passés d'une TBRP à une RC grâce au traitement expérimental (Figure 6). Les courbes de SSP et de SG sont disponibles en annexe.

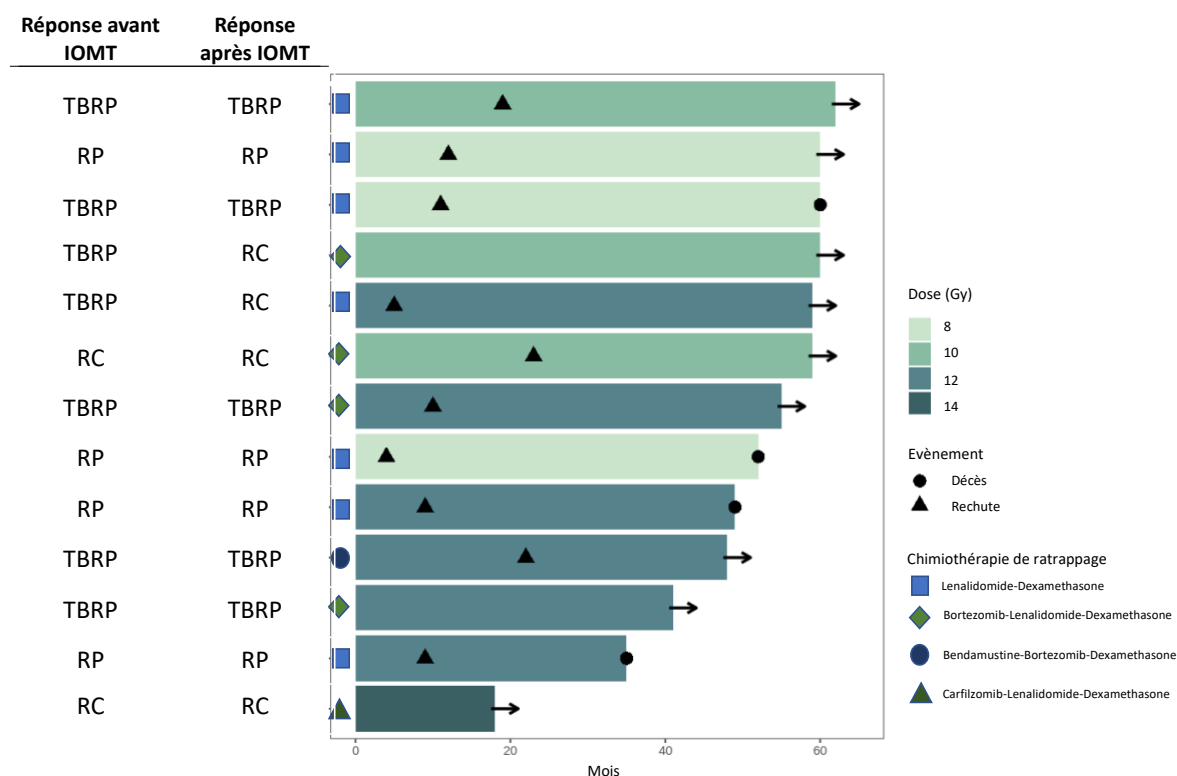


Figure 6 : Swimmer plot représentant la durée de suivi de chaque patient avec la date de rechute et la date de décès, ainsi que la chimiothérapie de rattrapage et la réponse avant et après l'IOMT en fonction du niveau de dose.

3.4 Dosimétrie

Les OAR étudiés pour cette étude sont : cœur, yeux, cristallins, nerfs optiques, chiasma, cerveau, cavité buccale, parotides, thyroïde, œsophage, poumons, estomac, foie, rate, reins, cavité abdominale, rectum, vessie, organes génitaux (ovaires/testis), seins. La couverture du PTV était excellente : la PTV D95% était toujours supérieure à 90%. La dose moyenne au cœur est en moyenne réduite de près de 54% par rapport



à la dose prescrite. Pour les poumons la dose moyenne reçue est en moyenne de 53% de la dose prescrite soit systématiquement inférieure à 8 Gy (tableau 10 et figure 7).

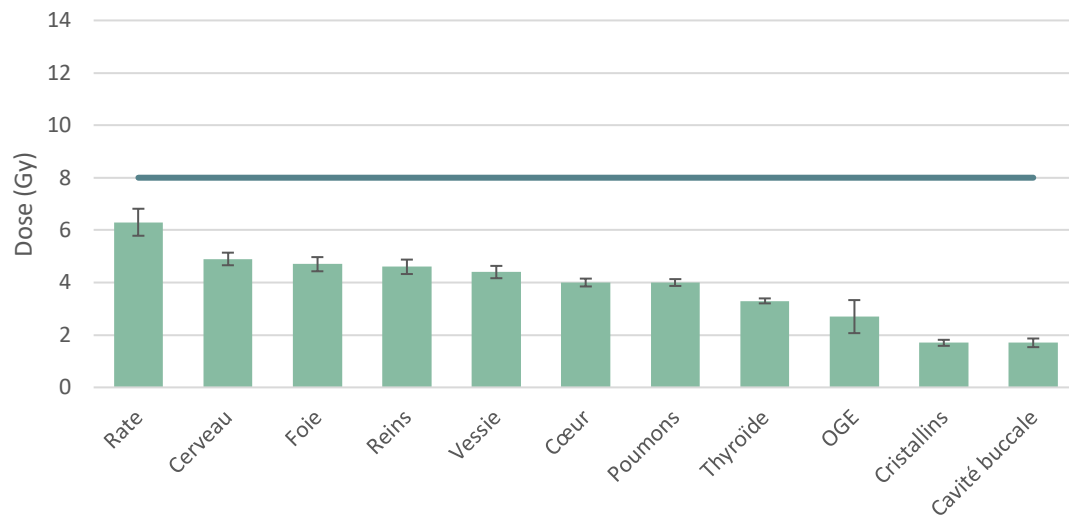
Niveau de dose (Gy)	8	10	12	14	Moyenne (Etendue) [§]
Coeur*	4 (50%)	4.4 (44%)	5 (41.7%)	9 (64.3%)	46% (15.6-70)
Yeux	4.1 (51.3%)	4.9 (49%)	5.6 (46.7%)	7 (50%)	48.5% (32.9-65)
Cristallins	1.7 (21.3%)	2.4 (24%)	2.1 (17.5%)	3.3 (23.6%)	20.1% (9.2-32.7)
Nerfs optiques	6.1 (76.3%)	8.3 (83%)	10.2 (85%)	11.9 (85%)	82.6% (58.3-103)
Chiasma	4.3 (53.8%)	5.2 (52%)	8.3 (69.2%)	8.7 (62.1%)	60.6% (31.9-100.8)
Cerveau	4.9 (61.3%)	7.3 (73%)	8.7 (72.5%)	9.6 (68.6%)	69.9% (51.8-97.5)
Cavité buccale	1.7 (21.3%)	2.7 (27%)	3 (25%)	5.1 (36.4%)	25.4% (16.1-37.8)
Parotide	3.6 (45%)	4.9 (49%)	4.1 (34.2%)	6.7 (47.9%)	41.2% (24.8-57.7)
Thyroïde	3.3 (41.3%)	4.7 (47%)	4.7 (39.2%)	9.1 (65%)	43.5% (26-65)
Œsophage	5.8 (72.5%)	6.8 (68%)	7.5 (62.5%)	10.8 (77.1%)	67.2% (40-93.1)
Poumons	4 (50%)	5.3 (53%)	6.4 (53.3%)	7.3 (52.1%)	52.8% (44-65.3)
Estomac	3.5 (43.8%)	4.6 (46%)	4.7 (39.2%)	6.7 (47.9%)	42.2% (28.5-61.7)
Foie	4.7 (58.8%)	6.1 (61%)	4.7 (39.2%)	9 (64.3%)	55.9% (44.2-72.5)
Rate	6.3 (78.8%)	8.3 (83%)	6.1 (50.8%)	9.2 (65.7%)	64.3% (37.5-97)
Reins	4.6 (57.5%)	6.1 (61%)	4.8 (34.3%)	8.7 (62.1%)	50.6% (32.8-67.8)
Cavité péritonéale	3.9 (48.8%)	5.3 (53%)	6 (50%)	8.4 (60%)	51.1% (37.7-71.6)
Rectum	3.7 (46.3%)	4.9 (49%)	5 (41.7%)	6.7 (47.9%)	44.9% (36.6-53)
Vessie	4.4 (55%)	6 (60%)	5.4 (45%)	8.9 (63.6%)	52.2% (35-67)
Organes génitaux	2.7 (33.8%)	4.7 (47%)	4.1 (34.2%)	6.5 (46.4%)	35% (11.6-55.8)
Seins	H	9.2 (92%)	10.6 (88.3%)	9.8 (70%)	85.8% (69.7-100.3)
PTVD95 [±]	91.8	96.7	93.9	NR	94.2% (90.5-98)

Tableau 10 : Dosimétrie des organes à risques.

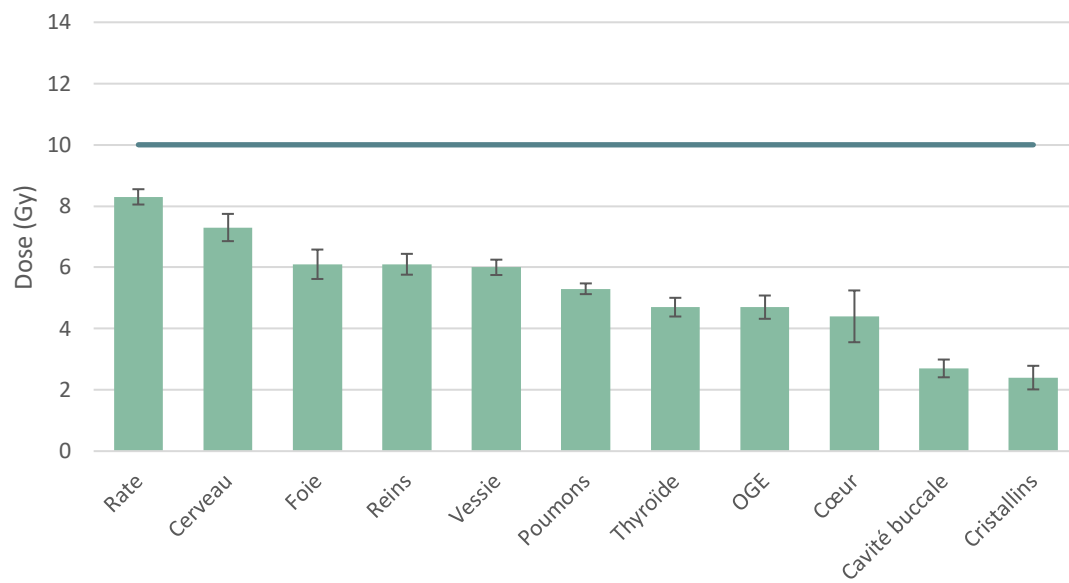
* : Dose Moyenne aux OAR en Gray pour chaque niveau de dose en % de la dose prescrite; M : Homme; NR : non renseigné; [±] : % moyen de la dose couvrant 95% du PTV ; [§] : Dose moyenne aux OAR en % de la dose prescrite



IOMT 8 Gy



IOMT 10 Gy



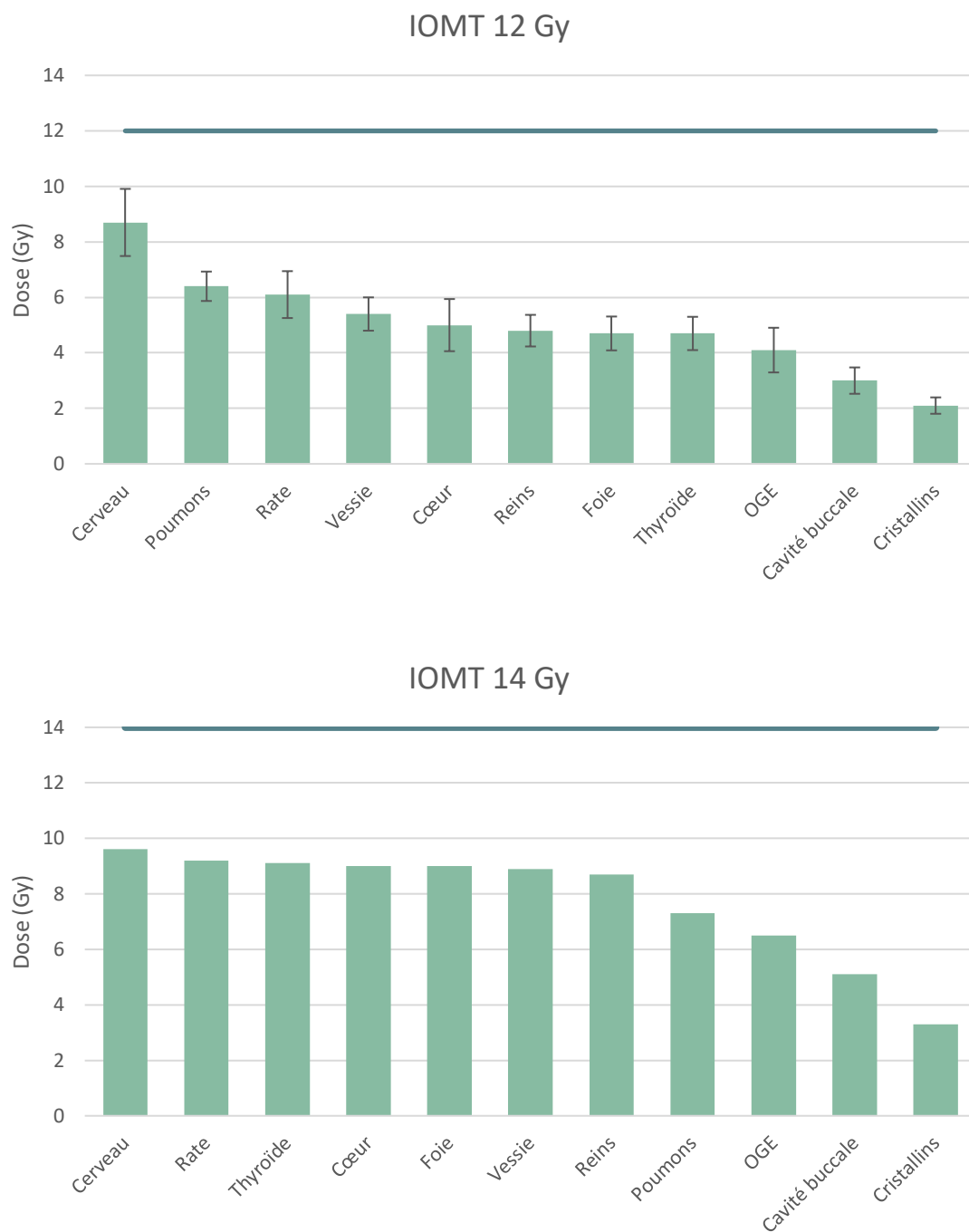


Figure 7 : Dose moyenne délivrée à chaque organe en fonction du palier de dose. La ligne horizontale représente la dose prescrite.



4. DISCUSSION

4.1 Forces de l'étude

Augmentation de la dose

Cette étude démontre la possibilité de réaliser une deuxième autogreffe de cellules souches chez des patients déjà traités par autogreffe en première ligne, en utilisant un conditionnement par melphalan 140 mg/m² associé à une IOMT à forte dose tout en protégeant les OAR. Une seule DLT a été observée au palier de 12 Gy, et le patient traité au palier supérieur (14 Gy) a montré un très bon profil de tolérance. Le seul essai randomisé ayant comparé l'ICT+melphalan avec le melphalan seul est l'essai IFM 9502 de *Moreau et al.* (109). Ici, nous avons décidé de démarrer l'escalade de dose au palier utilisé dans cette étude, à savoir 8Gy, où la toxicité de l'ICT était plus importante par rapport au groupe melphalan seul et la SG était plus faible, certainement en lien avec cette toxicité. Ici, la toxicité de l'IOMT est bien plus faible, et pas seulement au seuil de 8 Gy mais également à des doses plus fortes (jusqu'à 14 Gy). Une seule autre étude a étudié l'IOMT en 2^e ligne dans le myélome multiple, avec un schéma différent : 9Gy + melphalan 200 mg/m² (151). Dans cette étude nous avons fait le choix d'augmenter la dose d'IOMT plutôt que du melphalan afin de « booster » la moelle osseuse, site principal de la maladie dans le myélome multiple. De plus, en première rechute, l'utilisation de la radiothérapie pourrait permettre de traiter efficacement les « clones » cellulaires devenus résistants à la chimiothérapie, l'ensemble des patients étant traités par melphalan haute dose en première ligne.

Une autre étude de phase II a utilisé un « boost » de 24 Gy sur les lésions de myélome positives au TEP-scanner, mais dans le cas de patient en première ligne et sans melphalan (152). Augmenter la dose peut permettre d'augmenter le contrôle tumoral (153) ainsi que le taux de RC qui est un facteur pronostique important dans le myélome multiple (154). La maladie résiduelle indétectable augmente la survie (35), ainsi, intensifier les patients pour augmenter la profondeur de la réponse à la chimiothérapie est essentielle. Dans cette étude, 2 patients sont passés d'une TBRP à une RC après



l'IOMT, démontrant ainsi son impact sur la maladie résiduelle. Les études citées ci-dessus de *Segeren et al.* et de *Bladé et al.* observaient des taux de RC plus importants avec l'ICT par rapport au melphalan seul (107)·(155). Le melphalan 200 mg/m² n'a pas été remplacé depuis près de 20 ans, alors que l'induction et la maintenance sont en évolution constante. Ainsi, optimiser les conditionnements pré autogreffe est un vrai défi et n'est pas en opposition au développement des nouvelles thérapies.

Amélioration de la dosimétrie et de la toxicité

L'augmentation de la dose peut potentiellement entraîner plus de long-survivants (156). Les patients sont alors plus à risque de souffrir des effets à long terme de l'irradiation. Cependant, d'un point de vue dosimétrique, l'épargne des OAR permet d'être rassurant sur ces effets. Le seuil de carcino-génèse établi à 5,5 Gy dans les ICT fractionnées (157), n'a jamais été dépassé ici. Même si le plus fort débit de dose utilisé en IOMT par rapport à l'ICT est à risque de cataracte, la bonne épargne des cristallins devraient limiter cette toxicité (158). Également, le seuil de toxicité de 8 Gy pour la dose aux poumons (159) n'a jamais été dépassée avec des doses largement réduites, jusqu'à 3,8 Gy pour un patient. L'incidence des seconds cancers seraient potentiellement liée à la dose totale et notamment lorsque celle-ci atteint les 14 Gy (160), une possible limitation à ces stratégies d'augmentation de dose. Néanmoins, une étude a rapporté les premiers résultats de toxicité à long terme de l'IOMT dans le myélome multiple(161). Sur 54 patients traités, 9 cancers ont été diagnostiqués : leucémie aiguë myéloblastique, cancer papillaire de la thyroïde, cancer de la prostate, mélanome, carcinome in situ du sein (1 de chaque) et 4 cancers de la peau hors mélanome. En prenant en compte leur suivi très long, leur taux de second cancer n'était pas supérieur à celui observé dans la littérature. L'étude présentée dans cette thèse dispose d'un effectif moindre mais retrouve des complications à long terme du même ordre.

En comparaison avec les études utilisant l'ICT dans le myélome multiple, la toxicité aiguë de l'IOMT à forte dose semble acceptable avec seulement 38% de mucite de grade 3-4 (*Moreau et al.* 50%) (109). Ici, les patients étaient déjà lourdement traités

avec une première autogreffe en première ligne, il y a donc un risque de toxicité cumulée rendant potentiellement difficile la réalisation d'un tel traitement. Cependant, en comparant avec les résultats des patients naïfs de tout traitement, la tolérance semble similaire avec notamment une durée avant récupération de polynucléaires neutrophiles normaux de 10,7 jours (126) contre 10,8 jours dans cette étude. Deux études de première ligne utilisaient deux autogreffes consécutives (la première avec IOMT et la seconde avec du melphalan), elles démontrent également une très bonne tolérance (127,152). Le tableau 11 ci-dessous résume les études ayant utilisé l'IOMT dans le conditionnement pré autogreffe dans le myélome multiple.

	Notre étude	Patel et al. 2018(151)	Wong et al. 2009(162)	Giebel et al. 2021(152)	Lin et al. 2013(126)	Shueng et al. 2009(125)	Ladbury et al. 2022(161)
Nombre patients	13	12	13	50	3	3	54
Population	Première rechute	Première rechute	Première ligne	Première ligne	Première ligne	Première ligne	Première ligne
Protocole	IOMT + Mel 140	IOMT + Mel 200	Double auto 1)Mel 100 2)IOMT	Double auto 1)IOMT 2)Mel 200	IOMT + Mel 140	IOMT + Mel 140	Double auto 1)Mel 100 2)IOMT
Dose maximum	14 Gy	9 Gy	16 Gy	12 Gy Boost 24Gy (TEP +)	8 Gy	8 Gy	18 Gy (DLT)
Schéma	1-1,75Gy 2F/j	1,5Gy 2F/j	1Gy 2F/j	4Gy 1F/j	2Gy 1F/j	2Gy 1F/j	2Gy Sur 5 jours 1 à 2 F/j selon niveau de dose
PNN > 500/mm ³	10,8 jours	11 jours	(>1000) 10 jours	NA	9,5 jours	NA	NA
Plaquettes > 50G/L	15,5 jours	13 jours	8 jours (jusqu'à l'arrêt des transfusions)	NA	16,2 jours	NA	NA
Taux RC/TBRP	69%	73%	46% (RC)	82%	66%	66%	48,1%/22,2%

Tableau 11 : Revue de la littérature utilisant la technique moderne d'IOMT dans le myélome multiple. *PNN : Polynucléaires neutrophiles*



La toxicité de ce type de traitement n'est donc pas un frein comparée aux nouvelles molécules utilisées dans le myélome multiple (pour exemple, 17 à 95% des patients avec un myélome multiple traités par CAR-T cells présentent un syndrome de relargage cytokinique (163)). Ainsi, la toxicité de l'IOMT est gérable et peut être même mieux connu pour les effets secondaires à long terme (133) que celles des CAR-T cells.

Dans cette étude, un schéma à deux fractions par jour pendant 4 jours est utilisé, avec des doses par fraction allant de 1 à 1,75 Gy. Globalement les autres études sur l'IOMT dans le myélome multiple utilisent des schémas à 1-2Gy par fraction, deux fois par jour. Néanmoins certains auteurs utilisent plutôt des schémas à une seule fraction par jour à doses plus élevées (4Gy). Aucune étude n'a pour l'instant établi la supériorité d'un schéma par rapport à l'autre.

4.2 Limites de l'étude

Difficultés rencontrées

La difficulté d'inclusion limite en grande partie notre étude et est due à différents facteurs. Premièrement, le traitement par tomothérapie est long, près de 90 minutes par séance soit 180 minutes par jour, difficile à intégrer dans le planning des services de radiothérapie. Certaines équipes ont proposé des solutions afin de réduire le temps de traitement : en diminuant le temps de repositionnement par l'acquisition d'un « MV-topogram » (< 1 minute) à la place du MVCT usuel (15 minutes)(164) ou en réduisant le temps dédié à la vérification de la dose délivrée(165). Avec toutes ces nouvelles techniques, associées aux futures approches d'intelligence artificielle, le temps de présence du patient en salle de traitement devrait être inférieur à une heure(166).

Deuxièmement, un respect strict des critères d'inclusion était demandé et seulement un patient était inclus pour 2 patients préscreenés. Enfin, les pratiques ont évolué au cours de cette étude démarrée en 2013 (167), et pour mener ce type de protocole, la



coopération avec les service d'hématologie était nécessaire, où ce protocole a fait face à la concurrence de beaucoup d'autres études testant des molécules innovantes. Un tableau résumant les différents protocoles évaluant les nouvelles drogues à la rechute est disponible en annexe.

Il y a cependant un manque d'études randomisées comparant l'autogreffe en première rechute avec les CAR-T cells, les anticorps bi spécifiques ou même les anti-CD38. Alors, l'utilisation d'une seconde autogreffe à la rechute pourrait bien diminuer dans le futur. Néanmoins, ce type de traitement pourrait être utilisé en cas de limitations d'accès aux nouvelles drogues, notamment dans les pays en voie de développement (168), où la radiothérapie est parfois plus facilement utilisable. D'un autre point de vue, les autogreffes de rattrapage pourraient être proposées chez les patients avec un myélome multiple rapidement progressif, servant alors de « bridge-therapy » avant un traitement par CAR-T cells (169) par exemple.

Également, les traitements d'induction ont évolué au cours de l'étude et même si 62% des patients ont été traités en première ligne par VTD, les autres patients ont été traités par VAD ou VMP, schémas qui ne sont plus utilisés actuellement. Pour ce qui est de la chimiothérapie de rattrapage, l'utilisation du lenalidomide (hormis pour un patient) permet de se rapprocher des standards actuels, un patient ayant pu bénéficier également du carfilzomib.

Une autre limite était l'absence de cytogénétique chez près d'un tiers des patients. Les stratégies actuelles sont largement guidées par la prise en compte de ces anomalies. Ce protocole est principalement applicable aux patients avec un risque cytogénétique standard : plusieurs études ont montré que l'autogreffe en deuxième ligne était discutable chez les patients à haut risque cytogénétique (38) alors qu'elle semble bénéfique aux patients à bas risque (170). A l'inverse, les doubles autogreffes en première ligne semblent annuler le mauvais pronostic des patients ayant un R-ISS score élevé (171). Ainsi la stratégie utilisant l'IOMT dans une des deux autogreffes de première ligne comme dans l'étude de *Giebel et al.* (152) semble être adaptée à ces patients à haut risque cytogénétique. Dans cette thèse, les patients dont la



cytogénétique était disponible avaient tous un risque standard, étant donc, a posteriori, la bonne population ciblée.

Questionnement sur l'IOMT

Une des limites théoriques à l'utilisation de l'IOMT évoquée par certains auteurs est la diminution de l'irradiation des cellules circulantes favorisant ainsi la rechute extramédullaire. Ce type d'atteinte dans le myélome multiple reste rare, et est caractérisé par un envahissement de la peau, du foie, du système lymphatique, de la plèvre ou encore du système nerveux central (172). Aucune étude n'a étudié spécifiquement l'impact de l'IOMT sur la rechute extramédullaire dans le myélome multiple. Cependant, il a été observé dans d'autres pathologies (leucémie aiguë myéloblastique, leucémie aiguë lymphoblastique, leucémie myéloïde chronique en voie d'acutisation ou syndrome myélodysplasique) un taux similaire de rechute extramédullaire par rapport au taux observé avec l'ICT (173). Cette étude utilisait une technique d'irradiation ostéomédullaire et lymphoïde totale, diminuant en partie la quantité de cellules circulantes non irradiées. Les sites de rechute étaient aussi fréquents dans les zones recevant plus de 10 Gy par rapport à celles recevant moins de 10 Gy suggérant l'absence d'effet dose sur la rechute extra médullaire. Le seul facteur prédictif était la présence d'une maladie extramédullaire avant l'irradiation (qu'elle soit en ICT ou en IOMT + lymphoïde totale). Grâce à la technique d'IOMT, « booster » les zones de maladie extramédullaire connues est faisable mais le bénéfice est encore inconnu. Dans le même registre, le fait de délivrer l'IOMT de manière séquentielle sur les différentes parties du corps (en tomothérapie) et non pas la totalité du corps en même temps pourrait diminuer le contrôle de la maladie en augmentant l'hétérogénéité de dose sur le sang circulant. Une étude a cependant démontré que l'hétérogénéité attendue était de seulement 10%, ayant donc peu d'impact sur l'efficacité du traitement (174).

Une différence notable entre l'IOMT et l'ICT est le débit de dose. L'ICT utilise classiquement un bas débit de dose, connu pour être moins toxique (100). Cependant les données sur les effets indésirables aigus ou à long terme de cette étude et des



autres précédemment décrites ne semblent pas augmenter la toxicité avec notamment un taux de prise de greffe de 100%. La différence du débit de dose semble donc largement compensée par l'épargne des tissus sains.

4.3 Perspectives

Combinaison aux nouvelles thérapeutiques

Comme dit précédemment la place de l'autogreffe de cellules souches en deuxième ligne risque de diminuer et avec elle, l'utilisation de l'IOMT. Néanmoins, la combinaison de la radiothérapie et des nouvelles molécules est un champ de réflexion très prometteur en oncologie en général. Dans le myélome, la combinaison avec les CAR-T cells (175) aurait un potentiel effet synergique. Le nombre de molécules désormais disponibles dans cette pathologie va entraîner de longs survivants avec des patients multi-traités. Certains auteurs suggèrent la capacité de restaurer, grâce à l'autogreffe (avec ou sans IOMT), une fonctionnalité de la moelle osseuse, compensant ainsi la toxicité cumulative des nouvelles drogues (176).

La combinaison de la radiothérapie aux nouvelles drogues peut présenter un effet à la fois en concomitant mais également en séquentiel. Dans cette étude, un patient a reçu du carfilzomib avant l'IOMT et n'avait pas encore progressé au moment de la fin du suivi. Néanmoins, certaines associations peuvent être toxiques comme le bortezomib et la radiothérapie en concomitant (177)(178). Une autre étude a étudié l'association de la radiothérapie locale sur les lésions ostéolytiques en association avec du carfilzomib, thalidomide, bortezomib ou lenalidomide, et retrouvait un très bon profil de toxicité et d'efficacité (179).

Afin d'améliorer l'efficacité, l'effet abscopal est souvent recherché lorsque la radiothérapie est utilisée en association aux nouvelles molécules. Dans le myélome multiple, un cas décrit dans la littérature retrouve un effet abscopal chez une patiente traitée pour un plasmocytome gastrique et en échec de multiples thérapeutiques. Suite



à l'irradiation palliative elle est restée en rémission plus de 15 ans (180). Néanmoins une étude menée en association avec l'avelumab, un inhibiteur de checkpoint immunitaire, n'a pas permis d'obtenir de réelle réponse objective (181). L'étude citée précédemment sur l'association CAR-T cells et radiothérapie présentait une réponse « abscopal-like » grâce à une irradiation localisée réalisée après l'injection de CAR-T cells (175).

Par analogie certaines études ont déjà été réalisées dans le plasmocytome solitaire, augmentant la SSP grâce à l'association radiothérapie et immunomodulateurs (182)(183) démontrant un intérêt de la radiothérapie sur les plasmocytes anormaux.

VMAT ou Tomothérapie

Il est intéressant de noter que l'étude de *Patel et al.* (151) a utilisé une technique d'arcthérapie volumétrique sur un accélérateur linéaire, mieux implantée dans l'ensemble des centres de radiothérapie. D'un point de vue pratique, être capable de réaliser une IOMT sur un accélérateur conventionnel peut relever d'un intérêt majeur en cas de panne sur les machines dédiées. En effet, ce type de traitement ne doit pas être retardé et pouvoir ainsi palier à tout arrêt de traitement est un enjeu majeur.

Les premières études utilisant les accélérateurs linéaires classiques datent de 2006(184) et 2008(185). Les auteurs rapportaient alors des problématiques comme la taille de champ limité ou bien le temps de traitement ainsi que de planification prolongés et également la présence de « points-chauds » (> 130% de la dose prescrite). Afin d'améliorer ceci, les études utilisant l'arcthérapie volumétrique ont commencé à apparaître (186)(187). Avec un débit de dose de 600 UM par minute, le temps de traitement a été nettement diminué (13-18 minutes). L'équipe de *Han et al.* a comparé l'IOMT utilisant la tomothérapie au VMAT (188) : la durée de traitement était réduite de moitié (628s contre 1122s) et une meilleure protection de certains OAR était observée (cerveau, rein droit, nerfs optiques, thyroïde). La tomothérapie était meilleure pour la protection de la cavité abdominale. La couverture du volume cible était identique. Une autre étude utilisant un logiciel de planification plus récent avait



trouvé un avantage dans la protection des OAR pour la tomothérapie, mais uniquement sur fantôme et sans données sur patients (189).

Que ce soit pour l'arthérapie ou la tomothérapie, un traitement corps entier en une seule fois n'est pas possible, la longueur de traitement étant de 130-150 cm pour le VMAT et de 140-160 cm pour la tomothérapie. Le VMAT utilise une technique à multiples isocentres, nécessitant une approche IGRT de qualité et notamment un CBCT à chaque arc pouvant, au final, allonger le temps de traitement total (190). Avec les nouvelles techniques d'accélération du traitement développées plus haut, le temps plus court ne devrait plus être un argument en faveur du VMAT comparé à la tomothérapie.

IOMT et allogreffe

Comme développé en introduction, l'ICT a beaucoup été étudiée en conditionnement avant allogreffe dans le myélome multiple mais les indications ont fortement décliné au fur et à mesure des années. Néanmoins, le myélome multiple reste une pathologie incurable et l'allogreffe reste une piste de traitement avec des taux de rechute faibles et un taux de RC plus durable (191) avec 25-30% des patients obtenant un contrôle de la maladie sur le long terme. Le tableau 4 ci-dessus montre que beaucoup d'études observent des résultats prometteurs pour les patients à haut risque mais la toxicité de ce type de traitement est le principal frein. Des études ont donc été menées afin d'utiliser l'IOMT dans le conditionnement pré-allogreffe dans le myélome. Une première étude incluant plusieurs types de maladie hématologique à haut risque (dont le myélome multiple) a utilisé un conditionnement de type IOMT + irradiation lymphoïde totale à la dose de 12 Gy (1,5Gy par fraction deux fois par jour pour 4 jours) associée à la fludarabine et au melphalan (192). Dans une autre étude, la même équipe a ajouté du bortezomib à ce schéma (193), mais la dose d'irradiation a dû être diminuée à 9 Gy devant une toxicité trop importante. Ce schéma semble faisable mais d'autres études sont nécessaires afin de déterminer si l'allogreffe peut encore jouer un rôle dans le myélome multiple grâce à l'IOMT + irradiation lymphoïde totale.



5. CONCLUSION

La possibilité d'intensifier les patients atteints d'un myélome multiple en première rechute et déjà traités par autogreffe présente un intérêt pour l'augmentation du taux de RC et ainsi améliorer la survie des patients.

Notre étude démontre qu'une deuxième autogreffe associant le melphalan et l'IOMT est très bien tolérée chez des patients atteints de myélome multiple en première rechute. L'IOMT permet de délivrer des doses plus importantes sur le volume cible tout en épargnant les tissus sains. Cela permet d'obtenir une toxicité aiguë très faible et gérable de manière simple. Les données de toxicités à long terme, semblent en lien avec celles observées dans la littérature et permettent de proposer ce traitement sans crainte des conséquences tardives.

Les données d'efficacité semblent prometteuses bien que limitées par le faible effectif. Même si la plupart des patients rechutent, la survie globale est prolongée grâce à ce traitement. De plus, cette étude est réalisée en escalade de dose et il est très probable que les résultats des patients traités à des doses supérieures ou égales à 12 Gy seront meilleurs que ceux traités aux paliers plus faibles même si les données sont manquantes à ce sujet. Le patient traité au palier maximal de 14 Gy a également été traité par carfilzomib et n'avait pas rechuté au moment de l'arrêt de l'étude : l'association des progrès en radiothérapie et en hématologie pourrait à terme permettre de considérablement augmenter la survie des patients.

Même si l'implantation d'une telle technique reste difficile dans les services de radiothérapie et que les progrès actuels des thérapies en hématologie laissent peu de place à la radiothérapie, l'IOMT devrait être discutée dans tous les types de conditionnements avant autogreffe ou allogreffe de cellules souches et pas seulement dans le myélome multiple. D'autres études sont nécessaires pour définir clairement sa place dans la stratégie thérapeutique en pathologie hématologique.



6. BIBLIOGRAPHIE

1. Albagoush SA, Shumway C, Azevedo AM. Multiple Myeloma. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
2. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, Merlini G, Ludwig H, Kastritis E, et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016 May 1;34(13):1544–57.
3. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Dimopoulos MA. Myeloma bone disease: from biology findings to treatment approaches. *Blood*. 2019 Apr 4;133(14):1534–9.
4. 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 Jan;78(1):21–33.
5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–49.
6. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394–424.
7. 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 Nov;15(12):e538–48.
8. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv52–61.
9. Usmani SZ, Hoering A, Cavo M, Miguel JS, Goldschmidt H, Hajek R, et al. Clinical predictors of long-term survival in newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma - an IMWG Research Project. *Blood Cancer J*. 2018 Nov 23;8(12):123.
10. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 May 20;23(15):3412–20.
11. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 Sep 10;33(26):2863–9.
12. Kumar SK, Harrison SJ, Cavo M, de la Rubia J, Popat R, Gasparetto C, et al. Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Dec;21(12):1630–42.
13. Burroughs García J, Eufemiese RA, Storti P, Sammarelli G, Craviotto L, Todaro G, et al. Role of 1q21 in Multiple Myeloma: From Pathogenesis to Possible Therapeutic Targets.



Cells. 2021 Jun 1;10(6):1360.

14. D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, Wester R, Bertsch U, Waage A, et al. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2022 May 23;JCO2102614.
15. 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 Apr 6;376(14):1311–20.
16. Cavo M, Gay F, Beksac M, Pantani L, Petrucci MT, Dimopoulos MA, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2020 Jun;7(6):e456–68.
17. Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosiñol L, Bladé J, Lahuerta JJ, Cavo M, et al. Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Sep 10;31(26):3279–87.
18. Moreau P, Hulin C, Macro M, Caillot D, Chaletteix C, Roussel M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood*. 2016 May 26;127(21):2569–74.
19. Rosiñol L, Oriol A, Rios R, Sureda A, Blanchard MJ, Hernández MT, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma. *Blood*. 2019 Oct 17;134(16):1337–45.
20. 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. *The Lancet*. 2019 Jul;394(10192):29–38.
21. Gay F, Cerrato C, Petrucci MT, Zambello R, Gamberi B, Ballanti S, et al. Efficacy of carfilzomib lenalidomide dexamethasone (KRd) with or without transplantation in newly diagnosed myeloma according to risk status: Results from the FORTE trial. *J Clin Oncol*. 2019 May 20;37(15_suppl):8002–8002.
22. Blanes M, Lorenzo JI, Ribas P, Jiménez A, González JD, Cejalvo MJ, et al. Intravenous busulfan plus melphalan versus melphalan alone as conditioning regimen for patients with multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2019 Aug;98(8):2013–5.
23. Roussel M, Moreau P, Huynh A, Mary JY, Danho C, Caillot D, et al. Bortezomib and high-dose melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with de novo multiple myeloma: a phase 2 study of the Intergroupe Francophone du Myélome (IFM). *Blood*. 2010 Jan 7;115(1):32–7.
24. Bashir Q, Thall PF, Milton DR, Fox PS, Kawedia JD, Kebriaei P, et al. Conditioning with busulfan plus melphalan versus melphalan alone before autologous haematopoietic cell transplantation for multiple myeloma: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*



Haematol. 2019 May;6(5):e266–75.

25. 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 May 10;366(19):1782–91.
26. Cavo M, Gay F, Patriarca F, Zamagni E, Montefusco V, Dozza L, et al. Double autologous stem cell transplantation significantly prolongs progression-free survival and overall survival in comparison with single autotransplantation in newly diagnosed multiple myeloma: an analysis of phase 3 EMN02/HO95 study. *Blood*. 2017 Dec;
27. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006 Sep 1;20(9):1467–73.
28. Chee CE, Kumar S, Larson DR, Kyle RA, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. The importance of bone marrow examination in determining complete response to therapy in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2009 Sep 24;114(13):2617–8.
29. Kapoor P, Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Buadi F, Dingli D, et al. Importance of achieving stringent complete response after autologous stem-cell transplantation in multiple myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Dec 20;31(36):4529–35.
30. Rawstron AC, Davies FE, DasGupta R, Ashcroft AJ, Patmore R, Drayson MT, et al. Flow cytometric disease monitoring in multiple myeloma: the relationship between normal and neoplastic plasma cells predicts outcome after transplantation. *Blood*. 2002 Nov 1;100(9):3095–100.
31. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016 Aug;17(8):e328–46.
32. Cavo M, Terpos E, Nanni C, Moreau P, Lentzsch S, Zweegman S, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol*. 2017 Apr;18(4):e206–17.
33. Hillengass J, Ayyaz S, Kilk K, Weber MA, Hielscher T, Shah R, et al. Changes in magnetic resonance imaging before and after autologous stem cell transplantation correlate with response and survival in multiple myeloma. *Haematologica*. 2012 Nov 1;97(11):1757–60.
34. Perrot A, Lauwers-Cances V, Corre J, Robillard N, Hulin C, Chretien ML, et al. Minimal residual disease negativity using deep sequencing is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood*. 2018 Dec 6;132(23):2456–64.
35. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, Owen RG, Child JA, Thakurta A, et al. Association of Minimal Residual Disease With Superior Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017 Jan 1;3(1):28.
36. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 2008 Mar 1;111(5):2516–20.



37. Barlogie B, Alexanian R, Dicke KA, Zagars G, Spitzer G, Jagannath S, et al. High-dose chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation for resistant multiple myeloma. *Blood*. 1987 Sep;70(3):869–72.
38. Cook G, Ashcroft AJ, Cairns DA, Williams CD, Brown JM, Cavenagh JD, et al. The effect of salvage autologous stem-cell transplantation on overall survival in patients with relapsed multiple myeloma (final results from BSBMT/UKMF Myeloma X Relapse [Intensive]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2016 Jul;3(7):e340–51.
39. Goldschmidt H, Baertsch MA, Schlenzka J, Becker N, Habermehl C, Hielscher T, et al. Salvage autologous transplant and lenalidomide maintenance vs. lenalidomide/dexamethasone for relapsed multiple myeloma: the randomized GMMG phase III trial ReLAPsE. *Leukemia*. 2021 Apr;35(4):1134–44.
40. Giralt S, Garderet L, Durie B, Cook G, Gahrton G, Bruno B, et al. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group Consensus Conference on Salvage Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Relapsed Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Dec;21(12):2039–51.
41. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2021 Mar;32(3):309–22.
42. San-Miguel JF, Hungria VTM, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. Overall survival of patients with relapsed multiple myeloma treated with panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone (the PANORAMA 1 trial): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2016 Nov;3(11):e506–15.
43. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015 Jan 8;372(2):142–52.
44. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016 Oct 6;375(14):1319–31.
45. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016 Apr 28;374(17):1621–34.
46. Dimopoulos MA, Lonial S, White D, Moreau P, Weisel K, San-Miguel J, et al. Elotuzumab, lenalidomide, and dexamethasone in RRMM: final overall survival results from the phase 3 randomized ELOQUENT-2 study. *Blood Cancer J*. 2020 Sep;10(9):91.
47. Richardson PG, Kumar SK, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, et al. Final Overall Survival Analysis of the TOURMALINE-MM1 Phase III Trial of Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2021 Aug 1;39(22):2430–42.



48. Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, Benboubker L, Cook G, Leiba M, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia*. 2020 Jul;34(7):1875–84.
49. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng WJ, Oriol A, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Oct;18(10):1327–37.
50. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016 Aug 25;375(8):754–66.
51. Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Lond Engl*. 2020 Jul 18;396(10245):186–97.
52. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet*. 2021 Jun;397(10292):2361–71.
53. 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 Jun;20(6):781–94.
54. Grosicki S, Simonova M, Spicka I, Pour L, Kriachok I, Gavriatopoulou M, et al. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2020 Nov 14;396(10262):1563–73.
55. Raje N, Terpos E, Willenbacher W, Shimizu K, García-Sanz R, Durie B, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018 Mar;19(3):370–81.
56. Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, Drake MT, Lentzsch S, Raje N, et al. International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Jun 20;31(18):2347–57.
57. Rudzianskiene M, Inciura A, Gerbutavicius R, Rudzianskas V, Macas A, Simoliuniene R, et al. Single vs. multiple fraction regimens for palliative radiotherapy treatment of multiple myeloma : A prospective randomised study. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al*. 2017 Sep;193(9):742–9.
58. Rades D, Hoskin PJ, Stalpers LJA, Schulte R, Poortmans P, Veninga T, et al. Short-course radiotherapy is not optimal for spinal cord compression due to myeloma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Apr 1;64(5):1452–7.
59. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, et al. Direct



decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2005 Aug 20;366(9486):643–8.

60. Rades D, Conde-Moreno AJ, Cacicedo J, Segedin B, Rudat V, Schild SE. Excellent outcomes after radiotherapy alone for malignant spinal cord compression from myeloma. *Radiol Oncol*. 2016 Sep 1;50(3):337–40.

61. Miller JA, Balagamwala EH, Chao ST, Emch T, Suh JH, Djemil T, et al. Spine stereotactic radiosurgery for the treatment of multiple myeloma. *J Neurosurg Spine*. 2017 Mar;26(3):282–90.

62. Tsang RW, Campbell BA, Goda JS, Kelsey CR, Kirova YM, Parikh RR, et al. Radiation Therapy for Solitary Plasmacytoma and Multiple Myeloma: Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol*. 2018 Jul;101(4):794–808.

63. Galimberti S, Benedetti E, Morabito F, Papineschi F, Callea V, Fazzi R, et al. Prognostic role of minimal residual disease in multiple myeloma patients after non-meloablative allogeneic transplantation. *Leuk Res*. 2005 Aug;29(8):961–6.

64. Giralt S, Costa LJ, Maloney D, Krishnan A, Fei M, Antin JH, et al. Tandem Autologous-Autologous versus Autologous-Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant for Patients with Multiple Myeloma: Long-Term Follow-Up Results from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network 0102 Trial. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2020 Apr;26(4):798–804.

65. Yin X, Tang L, Fan F, Jiang Q, Sun C, Hu Y. Allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis from 2007 to 2017. *Cancer Cell Int*. 2018;18:62.

66. Dhakal B, Patel S, Girnius S, Bachegowda L, Fraser R, Davila O, et al. Hematopoietic cell transplantation utilization and outcomes for primary plasma cell leukemia in the current era. *Leukemia*. 2020 Dec;34(12):3338–47.

67. Van Elssen C, van Gorkom G, Voorter C, von dem Borne P, Meijer E, Wieten L, et al. Haploidentical transplantation in patients with multiple myeloma making use of natural killer cell alloreactive donors. *Ann Hematol*. 2021 Jan;100(1):181–7.

68. Eisfeld C, Eßeling E, Wullenkord R, Khandanpour C, Reusch J, Mikesch JH, et al. Long-term survival and polyclonal immunoglobulin reconstitution after allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2020 Aug;99(8):1907–15.

69. López-Corral L, Caballero-Velázquez T, López-Godino O, Rosiñol L, Pérez-Vicente S, Fernandez-Avilés F, et al. Response to Novel Drugs before and after Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients with Relapsed Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2019 Sep;25(9):1703–12.

70. Sahebi F, Garderet L, Kanate AS, Eikema DJ, Knelange NS, Alvelo OFD, et al. Outcomes of Haploidentical Transplantation in Patients with Relapsed Multiple Myeloma: An EBMT/CIBMTR Report. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2019 Feb;25(2):335–42.

71. Giaccone L, Evangelista A, Patriarca F, Sorasio R, Pini M, Carnevale-Schianca F, et



- al. Impact of New Drugs on the Long-Term Follow-Up of Upfront Tandem Autograft-Allograft in Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2018 Jan;24(1):189–93.
72. 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 J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2014 Aug;20(8):1183–9.
73. 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 Jun 20;121(25):5055–63.
74. Montefusco V, Spina F, Patriarca F, Offidani M, Bruno B, Montanari M, et al. Bortezomib plus dexamethasone followed by escalating donor lymphocyte infusions for patients with multiple myeloma relapsing or progressing after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2013 Mar;19(3):424–8.
75. Krishnan A, Pasquini MC, Logan B, Stadtmauer EA, Vesole DH, Alyea E, 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 Dec;12(13):1195–203.
76. 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 Sep 1;118(9):2413–9.
77. Kröger N, Einsele H, Derigs G, Wandt H, Krüll A, Zander A. Long-term follow-up of an intensified myeloablative conditioning regimen with in vivo T cell depletion followed by allografting in patients with advanced multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2010 Jun;16(6):861–4.
78. Rotta M, Storer BE, Sahebi F, Shizuru JA, Bruno B, Lange T, et al. Long-term outcome of patients with multiple myeloma after autologous hematopoietic cell transplantation and nonmyeloablative allografting. *Blood*. 2009 Apr 2;113(14):3383–91.
79. Kuruvilla J, Shepherd JD, Sutherland HJ, Nevill TJ, Nitta J, Le A, et al. Long-term outcome of myeloablative allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2007 Aug;13(8):925–31.
80. Levenga H, Levison-Keating S, Schattenberg AV, Dolstra H, Schaap N, Raymakers RA. Multiple myeloma patients receiving pre-emptive donor lymphocyte infusion after partial T-cell-depleted allogeneic stem cell transplantation show a long progression-free survival. *Bone Marrow Transplant*. 2007 Aug;40(4):355–9.
81. Arora M, McGlave PB, Burns LJ, Miller JS, Barke JN, Defor TE, et al. Results of autologous and allogeneic hematopoietic cell transplant therapy for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2005 Jun;35(12):1133–40.
82. Maloney DG, Molina AJ, Sahebi F, Stockerl-Goldstein KE, Sandmaier BM, Bensinger



W, et al. Allografting with nonmyeloablative conditioning following cytoreductive autografts for the treatment of patients with multiple myeloma. *Blood*. 2003 Nov 1;102(9):3447–54.

83. Lokhorst HM, Segeren CM, Verdonck LF, van der Holt B, Raymakers R, van Oers MHJ, et al. Partially T-cell-depleted allogeneic stem-cell transplantation for first-line treatment of multiple myeloma: a prospective evaluation of patients treated in the phase III study HOVON 24 MM. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2003 May 1;21(9):1728–33.

84. Alyea E, Weller E, Schlossman R, Canning C, Webb I, Doss D, et al. T-cell--depleted allogeneic bone marrow transplantation followed by donor lymphocyte infusion in patients with multiple myeloma: induction of graft-versus-myeloma effect. *Blood*. 2001 Aug 15;98(4):934–9.

85. Reynolds C, Ratanatharathorn V, Adams P, Braun T, Silver S, Ayash L, et al. Allogeneic stem cell transplantation reduces disease progression compared to autologous transplantation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2001 Apr;27(8):801–7.

86. Cavo M, Terragna C, Martinelli G, Ronconi S, Zamagni E, Tosi P, et al. Molecular monitoring of minimal residual disease in patients in long-term complete remission after allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood*. 2000 Jul 1;96(1):355–7.

87. Russell N, Bessell E, Stainer C, Haynes A, Das-Gupta E, Byrne J. Allogeneic haemopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma or plasma cell leukaemia using fractionated total body radiation and high-dose melphalan conditioning. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2000;39(7):837–41.

88. Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, Mattox S, Vesole D, Siegel D, et al. Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 1999 Jan 1;93(1):55–65.

89. Mehta J, Tricot G, Jagannath S, Ayers D, Singhal S, Siegel D, et al. Salvage autologous or allogeneic transplantation for multiple myeloma refractory to or relapsing after a first-line autograft? *Bone Marrow Transplant*. 1998 May;21(9):887–92.

90. Varterasian M, Janakiraman N, Karanes C, Abella E, Uberti J, Dragovic J, et al. Transplantation in patients with multiple myeloma: a multicenter comparative analysis of peripheral blood stem cell and allogeneic transplant. *Am J Clin Oncol*. 1997 Oct;20(5):462–6.

91. Bladé J, Carreras E, Rozman C, Sierra J, Rovira M, Batlle M, et al. [Allogenic bone marrow transplantation in multiple myeloma. Analysis of 12 consecutive cases]. *Med Clin (Barc)*. 1995 Jun 3;105(1):1–4.

92. Tura S, Cavo M, Rosti G, Bandini G, Gobbi M, Grimaldi M, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 1989 Dec;4 Suppl 4:106–8.

93. Gahrton G, Tura S, Belanger C, Cavo M, Chapvis B, Ferrant A, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol Suppl*. 1989;51:182–5.

94. Uckun FM, Song CW. Radiobiological features of human pluripotent bone marrow progenitor cells (CFU-GEMM). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989 Nov;17(5):1021–5.



95. Hendry JH. The cellular basis of long-term marrow injury after irradiation. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 1985 Jun;3(4):331–8.
96. Peters C, Dalle JH, Locatelli F, Poetschger U, Sedlacek P, Buechner J, et al. Total Body Irradiation or Chemotherapy Conditioning in Childhood ALL: A Multinational, Randomized, Noninferiority Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2021 Feb 1;39(4):295–307.
97. Mcelwain T. HIGH-DOSE INTRAVENOUS MELPHALAN FOR PLASMA-CELL LEUKAEMIA AND MYELOMA. *The Lancet*. 1983 Oct;322(8354):822–4.
98. Barlogie B, Hall R, Zander A, Dicke K, Alexanian R. High-dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Blood*. 1986 May 1;67(5):1298–301.
99. Bergsagel DE. Total body irradiation for myelomatosis. *BMJ*. 1971 May 8;2(5757):325–325.
100. Glück S, Van Dyk J, Messner HA. Radiosensitivity of human clonogenic myeloma cells and normal bone marrow precursors: effect of different dose rates and fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994 Mar 1;28(4):877–82.
101. Byrne M, Wingard JR, Moreb JS. Continuous infusion cyclophosphamide and low-dose total body irradiation is a safe and effective conditioning regimen for autologous transplant in multiple myeloma. *Transplant Proc*. 2013 Nov;45(9):3361–5.
102. Sonneveld P, van der Holt B, Segeren CM, Vellenga E, Croockewit AJ, Verhoe GEG, et al. Intermediate-dose melphalan compared with myeloablative treatment in multiple myeloma: long-term follow-up of the Dutch Cooperative Group HOVON 24 trial. *Haematologica*. 2007 Jul;92(7):928–35.
103. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, Greipp PR, Lazarus HM, Hurd DD, et al. Standard Chemotherapy Compared With High-Dose Chemoradiotherapy for Multiple Myeloma: Final Results of Phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol*. 2006 Feb 20;24(6):929–36.
104. Zaucha RE, Buckner DC, Barnett T, Holmberg LA, Gooley T, Hooper HA, et al. Modified total body irradiation as a planned second high-dose therapy with stem cell infusion for patients with bone-based malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jan 1;64(1):227–34.
105. Blade J. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. *Blood*. 2005 Dec 1;106(12):3755–9.
106. Einsele H, Bamberg M, Budach W, Schmidberger H, Hess CF, Wörmann B, et al. A new conditioning regimen involving total marrow irradiation, busulfan and cyclophosphamide followed by autologous PBSCT in patients with advanced multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2003 Sep;32(6):593–9.
107. Segeren CM, Sonneveld P, van der Holt B, Vellenga E, Croockewit AJ, Verhoe GEG, et al. Overall and event-free survival are not improved by the use of myeloablative therapy following intensified chemotherapy in previously untreated patients with multiple myeloma: a



prospective randomized phase 3 study. *Blood*. 2003 Mar 15;101(6):2144–51.

108. Malphettes M, Carcelain G, Saint-Mezard P, Leblond V, Altes HK, Marolleau JP, et al. Evidence for naive T-cell repopulation despite thymus irradiation after autologous transplantation in adults with multiple myeloma: role of ex vivo CD34+ selection and age. *Blood*. 2003 Mar 1;101(5):1891–7.

109. Moreau P, Facon T, Attal M, Hulin C, Mauricette M, Maloisel F, et al. Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial. *Blood*. 2002 Feb 1;99(3):731–5.

110. Michallet M, Philip T, Philip I, Godinot H, Sebban C, Salles G, et al. Transplantation with selected autologous peripheral blood CD34+Thy1+ hematopoietic stem cells (HSCs) in multiple myeloma: impact of HSC dose on engraftment, safety, and immune reconstitution. *Exp Hematol*. 2000 Jul;28(7):858–70.

111. Desikan KR, Tricot G, Dhodapkar M, Fassas A, Siegel D, Vesole DH, et al. Melphalan plus total body irradiation (MEL-TBI) or cyclophosphamide (MEL-CY) as a conditioning regimen with second autotransplant in responding patients with myeloma is inferior compared to historical controls receiving tandem transplants with melphalan alone. *Bone Marrow Transplant*. 2000 Mar;25(5):483–7.

112. Schenkein DP, Koc Y, Alcindor T, Stadtmauer EA, Miller KB, Cooper BW, et al. Treatment of primary resistant or relapsed multiple myeloma with high-dose chemoradiotherapy, hematopoietic stem cell rescue, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2000;6(4A):448–55.

113. Abraham R, Chen C, Tsang R, Simpson D, Murray C, Davidson M, et al. Intensification of the stem cell transplant induction regimen results in increased treatment-related mortality without improved outcome in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 1999 Dec;24(12):1291–7.

114. Rajkumar SV, Fonseca R, Lacy MQ, Witzig TE, Lust JA, Greipp PR, et al. Autologous stem cell transplantation for relapsed and primary refractory myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 1999 Jun;23(12):1267–72.

115. Femand JP, Ravaud P, Chevret S, Divine M, Leblond V, Belanger C, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood*. 1998 Nov 1;92(9):3131–6.

116. Barlogie B, Jagannath S, Naucke S, Mattox S, Bracy D, Crowley J, et al. Long-term follow-up after high-dose therapy for high-risk multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 1998 Jun;21(11):1101–7.

117. Goldschmidt H, Hegenbart U, Wallmeier M, Hohaus S, Engenhart R, Wannenmacher M, et al. High-dose therapy with peripheral blood progenitor cell transplantation in multiple myeloma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1997 Mar;8(3):243–6.

118. 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 Jul 11;335(2):91–7.

119. Bensinger WI, Rowley SD, Demirer T, Lilleby K, Schiffman K, Clift RA, et al. High-dose therapy followed by autologous hematopoietic stem-cell infusion for patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1996 May;14(5):1447–56.

120. Marit G, Faberes C, Pico JL, Boiron JM, Bourhis JH, Brault P, et al. Autologous peripheral-blood progenitor-cell support following high-dose chemotherapy or chemoradiotherapy in patients with high-risk multiple myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1996 Apr;14(4):1306–13.

121. Alexanian R, Dimopoulos MA, Delasalle KB, Hester J, Champlin R. Myeloablative therapy for primary resistant multiple myeloma. *Stem Cells Dayt Ohio*. 1995 Aug;13 Suppl 2:118–21.

122. Harousseau JL, Attal M, Divine M, Marit G, Leblond V, Stoppa AM, et al. Autologous stem cell transplantation after first remission induction treatment in multiple myeloma: a report of the French Registry on autologous transplantation in multiple myeloma. *Blood*. 1995 Jun 1;85(11):3077–85.

123. Williams CD, McSweeney EN, Mills W, Wells P, Richards JD, Tobias JS, et al. Autologous bone marrow transplantation in multiple myeloma: a single centre experience of 23 patients. *Leuk Lymphoma*. 1994 Oct;15(3–4):273–9.

124. Attal M, Huguier F, Schlaifer D, Payen C, Laroche M, Fournie B, et al. Intensive combined therapy for previously untreated aggressive myeloma. *Blood*. 1992 Mar 1;79(5):1130–6.

125. Shueng PW, Lin SC, Chong NS, Lee HY, Tien HJ, Wu LJ, et al. Total Marrow Irradiation with Helical Tomotherapy for Bone Marrow Transplantation of Multiple Myeloma: First Experience in Asia. *Technol Cancer Res Treat*. 2009 Feb;8(1):29–37.

126. Lin SC, Hsieh PY, Shueng PW, Tien HJ, Wang LY, Hsieh CH, et al. Total Marrow Irradiation as Part of Autologous Stem Cell Transplantation for Asian Patients with Multiple Myeloma. *BioMed Res Int*. 2013;2013:1–7.

127. Somlo G, Spielberger R, Frankel P, Karanes C, Krishnan A, Parker P, et al. Total Marrow Irradiation: A New Ablative Regimen as Part of Tandem Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res*. 2011 Jan 1;17(1):174–82.

128. Kim TH, Khan FM, Galvin JM. A report of the work party: comparison of total body irradiation techniques for bone marrow transplantation. *Int J Radiat Oncol*. 1980 Jun;6(6):779–84.

129. Giebel S, Miszczyk L, Slosarek K, Moukhtari L, Ciceri F, Esteve J, et al. Extreme heterogeneity of myeloablative total body irradiation techniques in clinical practice: A survey of the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation: TBI Techniques in Current Clinical Practice. *Cancer*. 2014 Sep 1;120(17):2760–5.

130. Hui SK, Das RK, Thomadsen B, Henderson D. CT-based analysis of dose



homogeneity in total body irradiation using lateral beam. *J Appl Clin Med Phys*. 2004 Sep;5(4):71–9.

131. Buchali A, Feyer P, Groll J, Massenkeil G, Arnold R, Budach V. Immediate toxicity during fractionated total body irradiation as conditioning for bone marrow transplantation. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2000 Feb;54(2):157–62.

132. Bölling T, Kreuziger DC, Ernst I, Elsayed H, Willich N. Retrospective, monocentric analysis of late effects after Total Body Irradiation (TBI) in adults. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al*. 2011 May;187(5):311–5.

133. Thomas O, Mahé MA, Campion L, Bourdin S, Milpied N, Brunet G, et al. Long-term complications of total body irradiation in adults. *Int J Radiat Oncol*. 2001 Jan;49(1):125–31.

134. Shank B, Chu FC, Dinsmore R, Kapoor N, Kirkpatrick D, Teitelbaum H, et al. Hyperfractionated total body irradiation for bone marrow transplantation. Results in seventy leukemia patients with allogeneic transplants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1983 Nov;9(11):1607–11.

135. Labar B, Bogdanić V, Nemet D, Mrić M, Vrtar M, Grgić-Markulin L, et al. Total body irradiation with or without lung shielding for allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1992 May;9(5):343–7.

136. Keane TJ, van Dyk J, Rider WD. Idiopathic interstitial pneumonia following bone marrow transplantation: The relationship with total body irradiation. *Int J Radiat Oncol*. 1981 Oct;7(10):1365–70.

137. Wong JYC, Filippi AR, Dabaja BS, Yahalom J, Specht L. Total Body Irradiation: Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Int J Radiat Oncol*. 2018 Jul;101(3):521–9.

138. Benyunes MC, Sullivan KM, Deeg HJ, Mori M, Meyer W, Fisher L, et al. Cataracts after bone marrow transplantation: long-term follow-up of adults treated with fractionated total body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Jun 15;32(3):661–70.

139. Tauchmanová L, Selleri C, Rosa GD, Pagano L, Orio F, Lombardi G, et al. High prevalence of endocrine dysfunction in long-term survivors after allogeneic bone marrow transplantation for hematologic diseases. *Cancer*. 2002 Sep 1;95(5):1076–84.

140. Benmiloud S, Steffens M, Beauloye V, de Wandeleer A, Devogelaer JP, Brichard B, et al. Long-term effects on bone mineral density of different therapeutic schemes for acute lymphoblastic leukemia or non-Hodgkin lymphoma during childhood. *Horm Res Paediatr*. 2010;74(4):241–50.

141. Abboud I, Porcher R, Robin M, de Latour RP, Glotz D, Socié G, et al. Chronic kidney dysfunction in patients alive without relapse 2 years after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2009 Oct;15(10):1251–7.

142. Rizzo JD, Curtis RE, Socié G, Sobocinski KA, Gilbert E, Landgren O, et al. Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2009 Jan 29;113(5):1175–83.



143. Hui SK, Kapatoes J, Fowler J, Henderson D, Olivera G, Manon RR, et al. Feasibility study of helical tomotherapy for total body or total marrow irradiationa): TBI and TMI using helical tomotherapy. *Med Phys*. 2005 Sep 29;32(10):3214–24.
144. Beavis AW. Is tomotherapy the future of IMRT? *Br J Radiol*. 2004 Apr;77(916):285–95.
145. Takenaka R, Yamashita H, Toya T, Haga A, Shibata S, Kurokawa M, et al. Unique radiation dermatitis related to total body irradiation by helical tomotherapy. *J Dermatol*. 2016 Nov;43(11):1376–7.
146. Schultheiss TE, Wong J, Liu A, Olivera G, Somlo G, xx, et al. Image-guided total marrow and total lymphatic irradiation using helical tomotherapy. *Int J Radiat Oncol*. 2007 Mar;67(4):1259–67.
147. Springer A, Hammer J, Winkler E, Track C, Huppert R, Böhm A, et al. Total body irradiation with volumetric modulated arc therapy: Dosimetric data and first clinical experience. *Radiat Oncol*. 2016 Dec;11(1):46.
148. Bao Z, Zhao H, Wang D, Gong J, Zhong Y, Xiong Y, et al. Feasibility of a novel dose fractionation strategy in TMI/TMLI. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2018 Dec 17;13(1):248.
149. Sresty NVNM, Gudipudi D, Krishnam Raju A, Anil Kumar T, Lakshmi VRP, Srikanth G, et al. Total body irradiation of bone marrow transplant using helical TomoTherapy with a focus on the quality of dose contribution at junction target volumes. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al*. 2021 Aug;197(8):722–9.
150. Zuro D, Vagge S, Broggi S, Agostinelli S, Takahashi Y, Brooks J, et al. Multi-institutional evaluation of MVCT guided patient registration and dosimetric precision in total marrow irradiation: A global health initiative by the international consortium of total marrow irradiation. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2019 Dec;141:275–82.
151. Patel P, Oh AL, Koshy M, Sweiss K, Saraf SL, Quigley JG, et al. A phase 1 trial of autologous stem cell transplantation conditioned with melphalan 200 mg/m² and total marrow irradiation (TMI) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2018 Jul 3;59(7):1666–71.
152. Giebel S, Sobczyk-Kruszelnicka M, Blamek S, Saduś-Wojciechowska M, Najda J, Czerw T, et al. Tandem autologous hematopoietic cell transplantation with sequential use of total marrow irradiation and high-dose melphalan in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2021 Jun;56(6):1297–304.
153. Kal HB, Loes van Kempen-Harteveld M, Heijenbrok-Kal MH, ff, ff, ff, et al. Biologically Effective Dose in Total-Body Irradiation and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Strahlenther Onkol*. 2006 Nov;182(11):672–9.
154. Paiva B, Vidriales MB, Cerveró J, Mateo G, Pérez JJ, Montalbán MA, et al. Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2008 Nov 15;112(10):4017–23.
155. Blade J, Rosiñol L, Sureda A, Ribera JM, Palomera L, Gardella S, et al. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective



randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. *Blood*. 2005 Dec 1;106(12):3755–9.

156. Munker R, Baghian A, Koleva Y, Andrews P, Matharoo GS, Wright AE, et al. Long-term follow-up of patients with multiple myeloma treated with total body irradiation-Melphalan conditioning. *Eur J Haematol*. 2017 Jul;99(1):56–9.

157. Belkacémi Y, Ozsahin M, Pène F, Rio B, Laporte JP, Leblond V, et al. Cataractogenesis after total body irradiation. *Int J Radiat Oncol*. 1996 Apr;35(1):53–60.

158. Ozsahin M, Pène F, Touboul E, Gindrey-Vie B, Dominique C, Lefkopoulos D, et al. Total-body irradiation before bone marrow transplantation. Results of two randomized instantaneous dose rates in 157 patients. *Cancer*. 1992 Jun 1;69(11):2853–65.

159. Shinde A, Yang D, Frankel P, Liu A, Han C, Del Vecchio B, et al. Radiation-Related Toxicities Using Organ Sparing Total Marrow Irradiation Transplant Conditioning Regimens. *Int J Radiat Oncol*. 2019 Dec;105(5):1025–33.

160. Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, Shriner DA, Socié G, Travis LB, et al. Solid Cancers after Bone Marrow Transplantation. *N Engl J Med*. 1997 Mar 27;336(13):897–904.

161. Ladbury C, Somlo G, Dagis A, Yang D, Armenian S, Song JY, et al. Long-Term Follow-Up of Multiple Myeloma Patients Treated with Tandem Autologous Transplantation Following Melphalan and Upon Recovery, Total Marrow Irradiation. *Transplant Cell Ther*. 2022 Jul;28(7):367.e1-367.e9.

162. Wong JYC, Rosenthal J, Liu A, Schultheiss T, Forman S, Somlo G. Image-guided total-marrow irradiation using helical tomotherapy in patients with multiple myeloma and acute leukemia undergoing hematopoietic cell transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Jan 1;73(1):273–9.

163. van de Donk NWCJ, Usmani SZ, Yong K. CAR T-cell therapy for multiple myeloma: state of the art and prospects. *Lancet Haematol*. 2021 Jun;8(6):e446–61.

164. Takahashi Y, Vagge S, Agostinelli S, Han E, Matulewicz L, Schubert K, et al. Multi-institutional feasibility study of a fast patient localization method in total marrow irradiation with helical tomotherapy: a global health initiative by the international consortium of total marrow irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 Jan 1;91(1):30–8.

165. Takahashi Y, Hui SK. Fast, simple, and informative patient-specific dose verification method for intensity modulated total marrow irradiation with helical tomotherapy. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2014 Jan 25;9:34.

166. Wong JYC, Filippi AR, Scorsetti M, Hui S, Muren LP, Mancosu P, et al. Total marrow and total lymphoid irradiation in bone marrow transplantation for acute leukaemia. *Lancet Oncol*. 2020 Oct;21(10):e477–87.

167. Gengenbach L, Graziani G, Reinhardt H, Rösner A, Braun M, Möller MD, et al. Choosing the Right Therapy for Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) in Consideration of Patient-, Disease- and Treatment-Related Factors. *Cancers*. 2021 Aug 26;13(17):4320.

168. Collins Nwabuko O. Management of Multiple Myeloma in Developing Countries. In: Ahmed Al-Anazi K, editor. *Update on Multiple Myeloma* [Internet]. IntechOpen; 2019 [cited



2022 Jun 16]. Available from: <https://www.intechopen.com/books/update-on-multiple-myeloma/management-of-multiple-myeloma-in-developing-countries>

169. Dhakal B, Shah N, Kansagra A, Kumar A, Lonial S, Garfall A, et al. ASTCT Clinical Practice Recommendations for Transplantation and Cellular Therapies in Multiple Myeloma. *Transplant Cell Ther.* 2022 Jun;28(6):284–93.
170. Baertsch MA, Schlenzka J, Christina H, Hielscher T, Raab MS, Hillengass J, et al. Subgroup Analyses of the Randomized GMMG Phase III Multicenter Trial Relapse Suggest Survival Benefit of Salvage Autologous Transplant Primarily in Low Risk Multiple Myeloma. *Blood.* 2018 Nov 29;132(Supplement 1):254–254.
171. Cavo M, Gay F, Beksac M, Pantani L, Petrucci MT, Dimopoulos MA, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol.* 2020 Jun;7(6):e456–68.
172. Jagosky MH, Usmani SZ. Extramedullary Disease in Multiple Myeloma. *Curr Hematol Malig Rep.* 2020 Apr;15(2):62–71.
173. Kim JH, Stein A, Tsai N, Schultheiss TE, Palmer J, Liu A, et al. Extramedullary relapse following total marrow and lymphoid irradiation in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 May 1;89(1):75–81.
174. Molloy JA. Statistical analysis of dose heterogeneity in circulating blood: implications for sequential methods of total body irradiation. *Med Phys.* 2010 Nov;37(11):5568–78.
175. Smith EL, Mailankody S, Staehr M, Wang X, Senechal B, Purdon TJ, et al. BCMA-Targeted CAR T-cell Therapy plus Radiotherapy for the Treatment of Refractory Myeloma Reveals Potential Synergy. *Cancer Immunol Res.* 2019 Jul;7(7):1047–53.
176. Kumar SK, Buadi FK, Rajkumar SV. Pros and cons of frontline autologous transplant in multiple myeloma: the debate over timing. *Blood.* 2019 Feb 14;133(7):652–9.
177. Berges O, Decaudin D, Servois V, Kirova YM. Concurrent radiation therapy and bortezomib in myeloma patient. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2008 Feb;86(2):290–2.
178. Mohiuddin MM, Harmon DC, Delaney TF. Severe acute enteritis in a multiple myeloma patient receiving bortezomib and spinal radiotherapy: case report. *J Chemother Florence Italy.* 2005 Jun;17(3):343–6.
179. Shin SM, Chouake RJ, Sanfilippo NJ, Rapp TB, Cook P, Formenti SC, et al. Feasibility and efficacy of local radiotherapy with concurrent novel agents in patients with multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014 Dec;14(6):480–4.
180. Saba R, Saleem N, Peace D. Long-term survival consequent on the abscopal effect in a patient with multiple myeloma. *BMJ Case Rep.* 2016 Apr 20;2016:bcr2016215237.
181. Kazandjian D, Dew A, Hill E, Ramirez EG, Morrison C, Mena E, et al. Avelumab, a PD-L1 Inhibitor, in Combination with Hypofractionated Radiotherapy and the Abscopal Effect in Relapsed Refractory Multiple Myeloma. *The Oncologist.* 2021 Apr;26(4):288–e541.



182. Wiazzane N, Chargari C, Plancher C, Tamburini J, Asselain B, Fourquet A, et al. Helical tomotherapy and systemic targeted therapies in solitary plasmacytoma: Pilot study. *World J Radiol.* 2013 Jun 28;5(6):248–52.
183. Le Ray E, Belin L, Plancher C, Anract P, Babinet A, Dumaine V, et al. Our experience of solitary plasmacytoma of the bone: improved PFS with a short-course treatment by IMiDs or proteasome inhibitors combined with intensity-modulated radiotherapy. *Leuk Lymphoma.* 2018 Jul;59(7):1756–8.
184. Aydogan B, Mundt AJ, Roeske JC. Linac-Based Intensity Modulated Total Marrow Irradiation (IM-TMI). *Technol Cancer Res Treat.* 2006 Oct;5(5):513–9.
185. Wilkie JR, Tiryaki H, Smith BD, Roeske JC, Radosevich JA, Aydogan B. Feasibility study for linac-based intensity modulated total marrow irradiation: Linac-based intensity modulated total marrow irradiation. *Med Phys.* 2008 Nov 17;35(12):5609–18.
186. Fogliata A, Cozzi L, Clivio A, Ibatici A, Mancosu P, Navarria P, et al. Preclinical Assessment of Volumetric Modulated Arc Therapy for Total Marrow Irradiation. *Int J Radiat Oncol.* 2011 Jun;80(2):628–36.
187. Aydogan B, Yeginer M, Kavak GO, Fan J, Radosevich JA, Gwe-Ya K, et al. Total Marrow Irradiation With RapidArc Volumetric Arc Therapy. *Int J Radiat Oncol.* 2011 Oct;81(2):592–9.
188. Han C, Schultheiss TE, Wong JYC. Dosimetric study of volumetric modulated arc therapy fields for total marrow irradiation. *Radiother Oncol.* 2012 Feb;102(2):315–20.
189. Nalichowski A, Eagle DG, Burmeister J. Dosimetric evaluation of total marrow irradiation using 2 different planning systems. *Med Dosim.* 2016;41(3):230–5.
190. Mancosu P, Cozzi L, Muren LP. Total marrow irradiation for hematopoietic malignancies using volumetric modulated arc therapy: A review of treatment planning studies. *Phys Imaging Radiat Oncol.* 2019 Jul;11:47–53.
191. Iacobelli S, de Wreede LC, Schönland S, Björkstrand B, Hegenbart U, Gruber A, et al. Impact of CR before and after allogeneic and autologous transplantation in multiple myeloma: results from the EBMT NMAM2000 prospective trial. *Bone Marrow Transplant.* 2015 Apr;50(4):505–10.
192. Jensen LG, Stiller T, Wong JYC, Palmer J, Stein A, Rosenthal J. Total Marrow Lymphoid Irradiation/Fludarabine/ Melphalan Conditioning for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* 2018 Feb;24(2):301–7.
193. Koreth J, Stevenson KE, Kim HT, McDonough SM, Bindra B, Armand P, et al. Bortezomib-based graft-versus-host disease prophylaxis in HLA-mismatched unrelated donor transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2012 Sep 10;30(26):3202–8.
194. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015 Jan 8;372(2):142–52.

7. ANNEXES

7.1 Figures

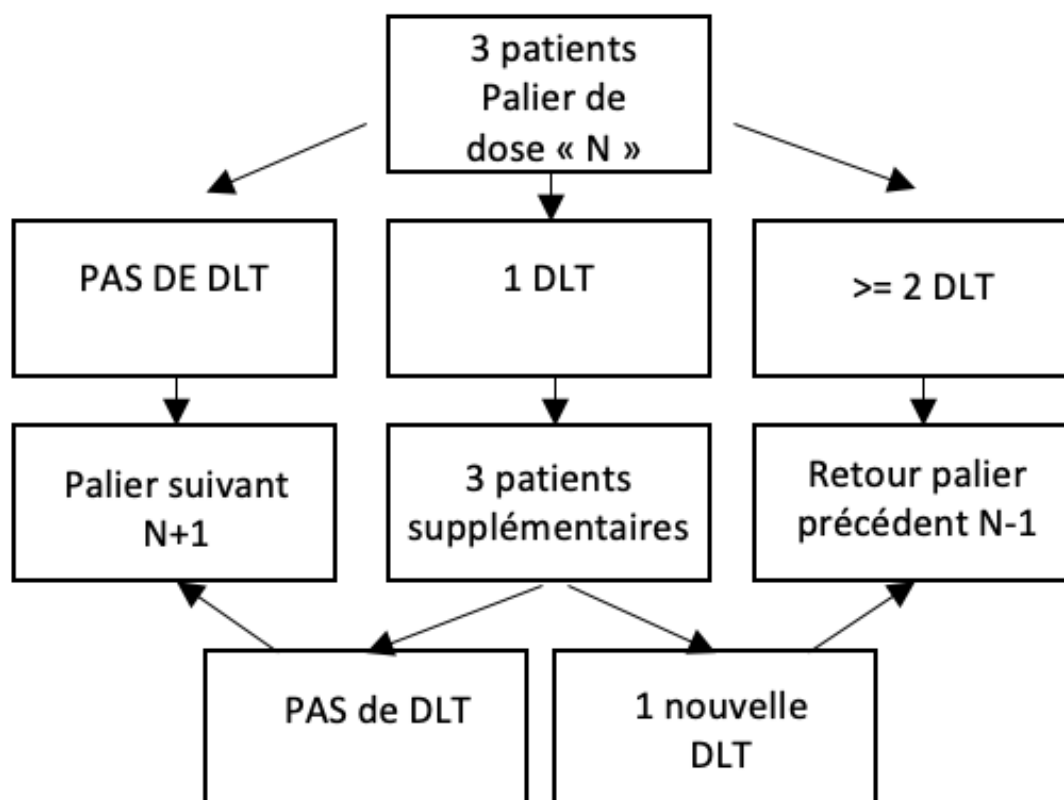


Figure A1 : Modèle de Fibonacci modifié dit « 3x3 ».

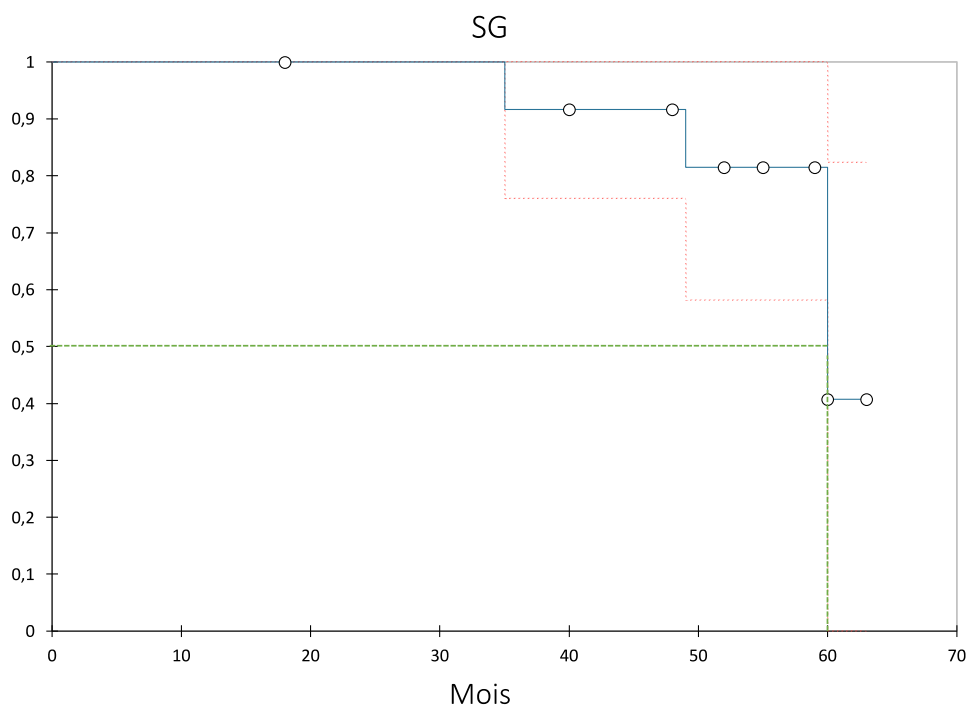
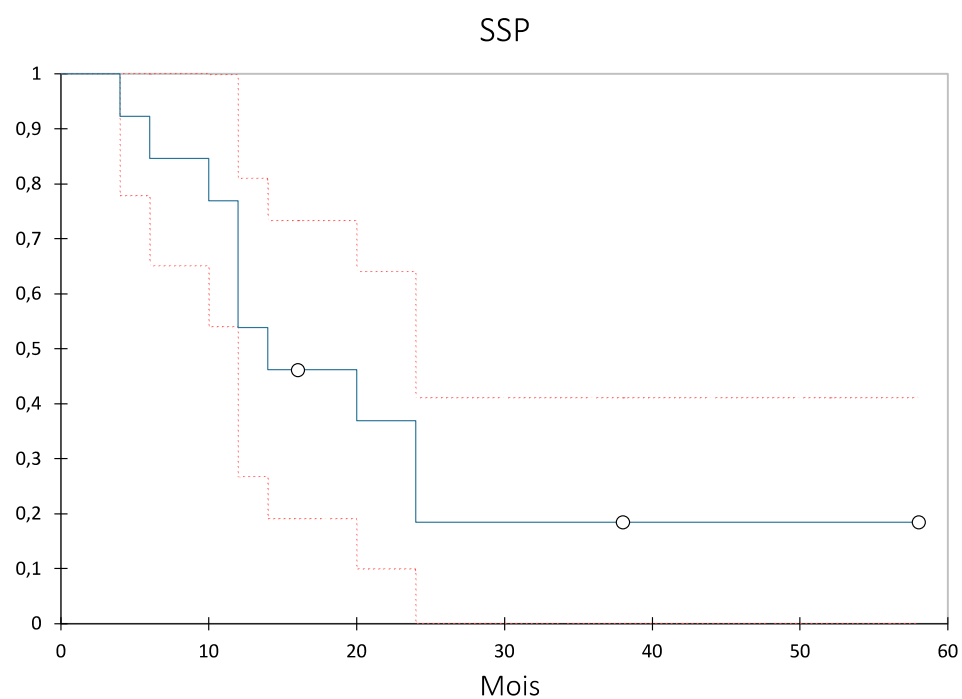


Figure A2 : Survie sans progression et survie globale dans la population. La SSP médiane est de 12 mois et la SG médiane de 61 mois.



7.2 Tableaux

Critères de réponse	
Critères IMWG MRD (nécessitant une réponse complète comme définie ci-dessous)	
MRD-négative soutenue	Négativité de la MRD dans la moelle (NGF ou NGS, ou les deux) et par imagerie telle que définie ci-dessous, confirmée à au moins 1 an d'intervalle. Des évaluations ultérieures peuvent être utilisées pour préciser la durée de la négativité (par exemple, MRD négative à 5 ans)
MRD-négative en cytométrie de flux	Absence de clones plasmocytaires phénotypiquement anormaux en NGF dans la moelle osseuse en utilisant la procédure standard EuroFlow (ou méthode équivalente validée) avec une sensibilité minimale de 1 sur 10^5 cellules nucléées ou plus
MRD-négative en NGS	Absence de clones plasmocytaires anormaux en NGS dans la moelle osseuse en utilisant LymphoSIGHT (ou méthode équivalente validée) avec une sensibilité minimale de 1 sur 10^5 cellules nucléées ou plus
Imagerie et MRD-négative	Négativité de la MRD telle que définie par NGF ou NGS associée à une disparition de toute fixation TEP initiale ou intensité de fixation au moins inférieure à la fixation médiastinale ou à l'intensité de fixation du tissu normal environnant.
Critères de réponse IMWG standard	
Réponse complète stringente	Réponse complète telle que définie ci-dessous + rapport CLL normal + absence de cellules clonales dans la moelle osseuse par immunohistochimie (rapport $\kappa/\lambda \leq 4:1$ ou $\geq 1:2$ pour les patients κ et λ , respectivement, après comptage de ≥ 100 plasmocytes)
Réponse complète	Immunofixation négative dans le sang et l'urine + disparition de tout plasmocytome des tissus mous + $<5\%$ de plasmocytes dans la moelle osseuse
Très bonne réponse partielle	Composant monoclonal sérique et urinaire détectable par immunofixation mais pas par électrophorèse ou réduction $\geq 90\%$ du composant monoclonal sérique + taux de composant monoclonal urinaire < 100 mg par 24 h
Réponse partielle	Réduction $\geq 50\%$ du composant monoclonal sérique + réduction du composant monoclonal urinaire sur 24 h de $\geq 90\%$ ou < 200 mg par 24 h ; Ou $\geq 50\%$ de réduction du taux de CLL anormal, si myélome non sécrétant ; Si CLL également non évaluable : une réduction $\geq 50\%$ des plasmocytes est nécessaire, à condition que le pourcentage initial de plasmocytes dans la moelle osseuse soit $\geq 30\%$. En plus de ces critères, s'ils sont présents au départ, une réduction $\geq 50\%$ de la taille des plasmocytomes des tissus mous est également requise
Réponse minimale	Réduction $\geq 25\%$ mais $\leq 49\%$ du composant monoclonal sérique et réduction du composant urinaire sur 24 h de 50 à 89 % ;



	S'ils sont présents au départ, une réduction $\geq 50\%$ de la taille des plasmocytomes des tissus mous est également requise
Maladie stable	Non recommandé comme indicateur de réponse ; mieux décrite en fournissant les estimations de durée jusqu'à la progression. Ne répondant pas aux critères de RC, TBRP, PR, de réponse minimale ou de progression de la maladie
Progression de la maladie	Augmentation de 25 % par rapport à la valeur de réponse confirmée la plus basse dans un ou plusieurs des critères suivants : • Composant monoclonal sérique (augmentation absolue $\geq 0,5$ g/dL) ; • Augmentation du composant monoclonal sérique ≥ 1 g/dL, si la valeur plus faible était ≥ 5 g/dL ; • Composant monoclonal urinaire (l'augmentation absolue doit être ≥ 200 mg/24 h) ; • Chez les patients sans taux mesurables de composant monoclonal sérique et urinaire, utiliser les taux de CLL (l'augmentation absolue doit être > 10 mg/dL) ; Chez les patients sans taux mesurables de composant monoclonal sérique et urinaire et sans taux mesurables de CLL, pourcentage de plasmocytes dans la moelle osseuse quel que soit l'état initial (l'augmentation absolue doit être $\geq 10\%$) ; • Apparition d'une ou de nouvelles lésions, augmentation $\geq 50\%$ par rapport au nadir de > 1 lésion, ou augmentation $\geq 50\%$ du diamètre le plus long d'une lésion précédente > 1 cm de petit axe ; Augmentation $\geq 50\%$ des plasmocytes circulants (minimum de 200 cellules par μL) s'il s'agit de la seule mesure de la maladie
Rechute clinique	Indicateurs directs de l'augmentation de la maladie et/ou du dysfonctionnement des organes cibles (critères CRAB) ; Développement de nouveaux plasmocytomes des tissus mous ou de lésions osseuses ; Augmentation nette de la taille des plasmocytomes ou lésions osseuses existants. Une augmentation nette est définie comme une augmentation de 50 % (et ≥ 1 cm) ; Hypercalcémie (> 11 mg/dL) ; Diminution de l'hémoglobine ≥ 2 g/dL non liée au traitement ou à d'autres affections non liées au myélome ; Augmentation de la créatinine sérique de 2 mg/dL ou plus depuis le début du traitement et attribuable au myélome ; Hyperviscosité
Rechute depuis une réponse complète (uniquement si le critère de jugement est la DFS)	Réapparition du composant monoclonal sérique ou urinaire par immunofixation ou électrophorèse ; Développement de $> 5\%$ de plasmocytes dans la moelle osseuse ; Apparition de tout autre signe de progression (c'est-à-dire, nouveau plasmocytome, lésion osseuse lytique ou hypercalcémie)
Rechute depuis une MRD-négative (uniquement si le critère de jugement est la DFS)	Idem ci-dessus + : Perte de la MRD négative (preuve de plasmocytes clonaux sur NGF ou NGS, ou imagerie positive pour la récurrence du myélome) ;

Tableau A1 : Critères d'évaluation de la réponse selon l'International Myeloma Working Group incluant les critères pour la MRD.



Réponse	Critères de réponse
Réponse complète	Patient dont l'immunofixation était négative initialement : normalisation du rapport des chaînes légères libres sériques (si le rapport des chaînes légères libres sériques n'est pas dans la normale, mais que les valeurs individuelles des chaînes légères kappa et lambda le sont, cela peut être considéré comme une RC).
Réponse partielle	Si le seul paramètre mesurable est le taux de chaîne légère libre (CLL) des immunoglobulines sériques, une des modifications suivantes est considérée comme une réponse partielle : - Une diminution de 50% de la différence entre les niveaux de CLL ; OU - Une diminution de 50 % du niveau de CLL ET une diminution (ou normalisation) de 50 % du rapport CLL
Réponse minimale	Réduction de 25 à 49 % du taux de protéine monoclonale sérique. Les patients suivis uniquement par des chaînes légères libres d'immunoglobulines sériques ne seront pas évalués pour la catégorie RM.
Maladie progressive	Si le seul paramètre mesurable est le taux de CLL, l'un des éléments suivants est considéré comme une progression : - Augmentation de 50 % de la différence entre les niveaux de CLL à partir du niveau de réponse le plus bas, qui doit également être une augmentation absolue d'au moins 10 mg/dL; OU - Augmentation de 50 % du niveau de CLL ET augmentation de 50 % du ratio CLL à partir du niveau de réponse le plus bas.

Tableau A2 : Critères d'évaluation de la réponse selon la « *Freelite™ disease response criteria* ».



Réponse	Critères de réponse
Réponse complète	Nécessite tous les éléments suivants : • Disparition du composant monoclonal du sang et de l'urine sur au moins deux déterminations pendant au moins six semaines par immunofixation. • <5 % de plasmocytes dans la moelle osseuse sur au moins deux déterminations pour au moins 6 semaines • Absence d'augmentation en taille ou en nombre des lésions osseuses lytiques. • Disparition des plasmocytes des tissus mous sur au moins 6 semaines
Réponse « quasi »-complète Très bonne réponse partielle	Idem RC mais immunofixation retrouve la présence du composant monoclonal >90% de réduction du composant monoclonal sérique et taux urinaire <100 mg/24h sur au moins deux dosages à 6 semaines d'intervalle
Réponse partielle	Inclus les patients pour lesquels certains critères de RC sont remplis, à condition que les critères suivants soient remplis : • ≥Réduction de 50 % du taux de protéine monoclonale sérique sur au moins deux déterminations à six semaines d'intervalle. • Si elle est présente, réduction de l'excrétion urinaire des chaînes légères sur 24 heures de ≥ 90 % ou < 200 mg sur au moins deux déterminations à six semaines d'intervalle. • ≥Réduction de 50 % de la taille des plasmocytomes des tissus mous (par examen clinique ou radiographique) pendant au moins six semaines. • Pas d'augmentation de la taille ou du nombre de lésions osseuses lytiques.
Réponse minimale	Inclus les patients pour lesquels certains critères de RP, mais pas tous, sont remplis, à condition que les critères suivants soient remplis : • ≥25% à ≤ 49% de réduction du taux de protéine monoclonale sérique sur au moins deux déterminations à six semaines d'intervalle. • Si présent, une réduction de 50 à 89 % de l'excrétion des chaînes légères sur 24 heures, qui dépasse toujours 200 mg/24 h, sur au moins deux déterminations à six semaines d'intervalle. • Réduction de 25 à 49 % de la taille des plasmocytomes (par examen clinique ou radiographique) pendant au moins six semaines. • Pas d'augmentation de la taille ou du nombre de lésions osseuses lytiques.
Absence changement	Ne répond pas aux critères de réponse minimale ou de maladie progressive
Maladie progressive (pour les patients n'étant pas en RC)	Requiert un ou plusieurs des éléments suivants : • 25 % d'augmentation du niveau du composant monoclonal sérique, qui doit également représenter une augmentation absolue d'au moins 5 g/L et confirmée par un deuxième dosage. • 25 % d'augmentation de l'excrétion urinaire des chaînes légères sur 24 heures, qui doit également représenter une augmentation

absolue d'au moins 200 mg/24 h et confirmée par un deuxième dosage.

- 25 % d'augmentation des plasmocytes (myélogramme), qui doit également représenter une augmentation absolue d'au moins 10 %.
- Augmentation nette de la taille des lésions osseuses lytiques existantes ou des plasmocytomes des tissus mous.
- Développement de nouvelles lésions osseuses ou de plasmocytomes des tissus mous.
- Développement d'une hypercalcémie (calcium sérique corrigé > 11,5 mg/dL ou 2,8 mmol/L non attribuable à une autre cause).

Rechute après RC

Requiert au moins un des éléments suivants :

- Réapparition du composant monoclonal sérique ou urinaire à l'immunofixation ou à l'électrophorèse confirmée par au moins un autre dosage et excluant la reconstitution immunitaire oligoclonale.
- ≥ 5 % de plasmocytes dans la moelle osseuse.
- Développement de nouvelles lésions osseuses lytiques ou de plasmocytomes des tissus mous ou augmentation nette de la taille des lésions osseuses résiduelles.
- Développement d'une hypercalcémie (calcium sérique corrigé > 11,5 mg/dL ou 2,8 mmol/L non attribuable à une autre cause)

Tableau A3 : Critères d'évaluation de la réponse selon l'EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) « *Modified EBMT response criteria* ».



Stade I	Myélome de faible masse tumorale Présence de tous les critères suivants : • Hémoglobine > 10 g/dl • Calcémie $\leq$ 3 mmol/l • Os normal ou un seul plasmocytome osseux • Faible taux d'immunoglobuline monoclonale : - IgG sérique < 50 g/l - IgA sérique < 30 g/l • Protéinurie monoclonale < 4 g/24 h
Stade II	Myélome de masse tumorale intermédiaire Regroupe les myélomes multiples ne répondant ni aux critères de stade I, ni aux critères de stade III
Stade III	Myélome de forte masse tumorale Présence d'un ou plusieurs des critères suivants : • Hémoglobine < 8,5 g/dl • Calcémie > 3 mmol/l • Atteinte ostéolytique multiple • Taux élevé d'immunoglobuline monoclonale : - IgG sérique > 70 g/l - IgA sérique > 50 g/l • Protéinurie monoclonale > 12 g/24 h
Stade A Stade B	Sous-classification selon la fonction rénale • Créatinine < 20 mg/l • Créatinine > ou = 20 mg/l

Tableau A4 : Classification du myélome multiple selon Salmon et Durie.

	Schéma	Traitement antérieur	SSP	SG	Suivi médian	Référence
Pomalidomide	Pom-Vd vs Vd	1-3	11,2 (22) ¹	NA	15,9	OPTIMISMM(53)
Carfilzomib	KRd vs Rd	1-3	26,3	NR	48,3	ASPIRE(194)
Carfilzomib	Kd vs Vd	1-3	18,7 vs 9,4	47,6 vs 40	37,5	ENDEAVOR(49)
Ixazomib	IRd vs Rd	1-3	20,6 vs 14,7 ²	53,6	85	TOURMALINE-MM1(47)
Daratumumab	DRd vs Rd	1	NR vs 17,5	NR	44,3	POLLUX(48)
Daratumumab	DVd vs Vd	≥1	16,7 vs 7,1	NR	>36	CASTOR(50)
Elotuzumab	Elo-Rd vs Rd	1-3	18%*	43,7 vs 39,6	70,6	ELOQUENT-2(46)
Selinexor	Se-Vd vs Vd	1-11	13,9 vs 9,46	NA	13,2 vs 16,5	BOSTON(54)
Venetoclax	Vene-Vd vs Vd	1-3	22,4 vs 11,5	NA	18,7	BELLINI(12)
Carfilzomib-Daratumumab	KdD vs Kd	≥1	NR vs 15,8	NR	17	CANDOR(51)
Isatuximab-Carfilzomib	IsaKd vs Kd	≥1	NR	NA	20,7	IKEMA(52)
Panobinostat	Pano-Vd vs Vd	1	12 vs 8,1	40,3 vs 35,8	NA	PANORAMA-1(42)
Notre étude	Phase I	1	12	61	55	TOMMY

Tableau A5 : Différentes études comparant les nouvelles drogues dans le myélome multiple en première rechute et au-delà.

NA : non disponible ; NR : non atteint ; toutes les durées sont exprimées en mois ; Pom-Vd : Pomalidomide-bortezomib-dexaméthasone ; KRd : Carfilzomib-lenalidomide-dexaméthasone ; Rd : Lenalidomide-dexaméthasone ; Kd : Carfilzomib-dexaméthasone ; Vd : Bortezomib-dexaméthasone ; IRd : Ixazomib-lenalidomide-dexaméthasone ; Elo-Rd : Elotuzumab-lenalidomide-dexaméthasone ; Se : Selinexor ; Vene : Venetoclax ; KdD : Carfilzomib-dexaméthasone-daratumumab ; Pano : Panobinostat

¹ : subanalyse à la première rechute pour les moins de 65 ans

² : suivi médian de 14,7 mois

* : 18% vs 12% à 5 ans



7.3 Liste des centres, investigateurs et financements

Nantes : (3 patients inclus)

- Département de radiothérapie, Institut de cancérologie de l'Ouest, René Gauducheau, Saint Herblain :
Pr MAHÉ, Pr SUPIOT, Dr GUIMAS
- Département d'hématologie, CHU de Nantes : Pr MOREAU, Pr TOUZEAU

Paris : (5 patients inclus)

- Département de radiothérapie AP-HP : Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière : Pr MAINGON, Dr BOURDAIS
- Département d'hématologie AP-HP : Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière :
Dr CHOQUET

Strasbourg : (3 patients inclus)

- Département de radiothérapie, ICANS : Institut de cancérologie Strasbourg Europe : Pr ANTONI
- Département d'hématologie, ICANS : Institut de cancérologie Strasbourg Europe : Dr LIOURE

Bordeaux : (2 patients inclus)

- Département de radiothérapie, Institut Bergonié, Centre régional de lutte contre le cancer : Dr BATARD
- Département d'hématologie, CHU de Bordeaux : Dr HULIN

L'étude présentée dans cette thèse a été promue par l'Institut de Cancérologie de l'Ouest. Elle a été sélectionnée dans le cadre de l'appel à projets PHRC-Cancer et a été financée par une subvention du ministère de la santé et l'INCa : PHRC cancer 2011 PHRC-K-11-149.

7.4 Revues de la littérature

Le tableau 4 reprend la revue de la littérature concernant l'allogreffe dans le myélome multiple. Une interrogation de la base de données PUBMED a été réalisée le 17 juillet 2022 en utilisant les termes « allogenic » et « myeloma multiple ». Uniquement les articles de la catégorie « clinical trial » ou « randomized clinical trial » ont été retenus.

La recherche retrouvait 132 résultats. Après analyse des abstracts il a été retenu 30 articles où l'irradiation corporelle totale était utilisée dans le conditionnement pré allogreffe. Après lecture des articles traitant des autogreffes, deux études contenant un bras allogreffe ont été ajoutées à cette revue de la littérature, portant le nombre à 32. Après lecture complète des articles, 28 ont finalement été retenus (exclusion des articles portant sur les mêmes cohortes de patients).

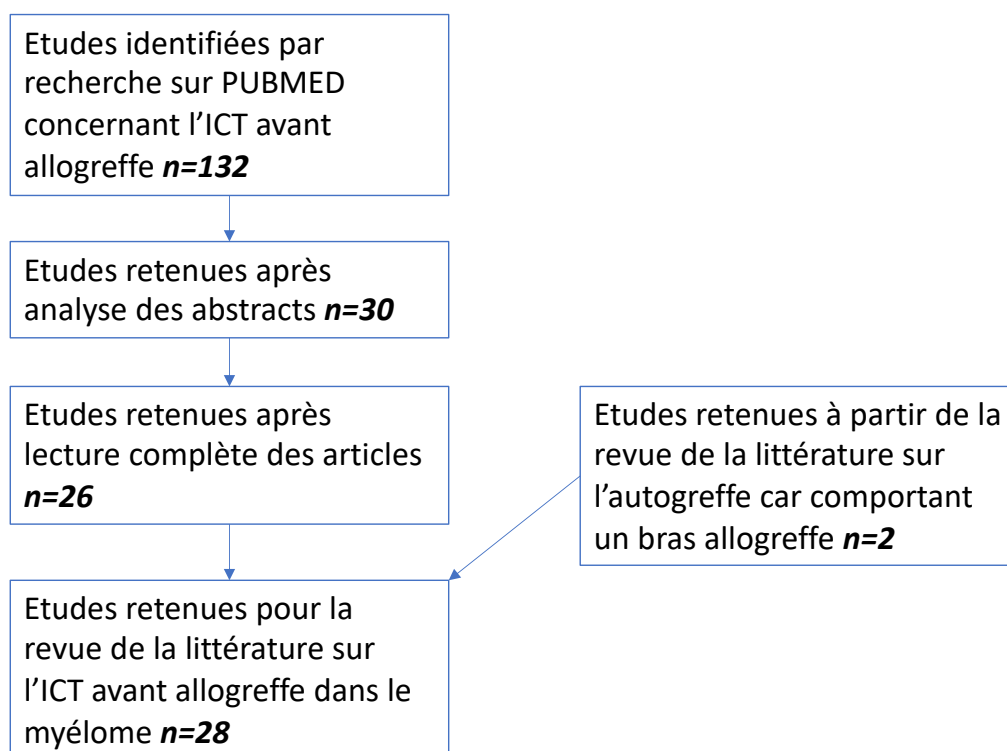


Figure A3 : Diagramme de flux de la revue de la littérature concernant l'ICT avant allogreffe dans le myélome multiple.



Le tableau 5 reprend 26 articles obtenus grâce à deux revues de la littérature décrites ci-dessous, la première correspondant aux articles avant 2002 (en incluant 2002), la seconde les articles après 2002 (sans inclure 2002).

Pour les articles concernant l'autogreffe dans le myélome multiple avant 2002, une interrogation de la base de données PUBMED a été faite le 17 Juillet 2022 en utilisant les termes « autologous » OR « stem cell transplantation » AND « myeloma multiple ». Uniquement les articles de la catégorie « clinical trial » ou « randomized clinical trial » ont été retenus.

La recherche retrouvait 200 articles référencés sur la période s'étendant de 1981 à 2002.

Après analyse des abstracts il a été retenu 23 articles où l'irradiation corporelle totale était utilisée dans le conditionnement pré autogreffe. Après lecture des articles, ceux portant sur la même cohorte de patient ont été supprimés en ne gardant que les résultats les plus récents, portant le nombre d'articles à 18.

Pour la seconde revue de la littérature concernant l'autogreffe dans le myélome multiple à partir de 2002, une interrogation de la base de données PUBMED a été réalisée le 17 Juillet 2022 selon le même modèle que précédemment.

La recherche retrouvant 920 résultats, il a été décidé d'affiner la recherche en ajoutant le terme « irradiation ». Il a alors été retrouvé 48 études.

Après analyse des abstracts, il a été retenu 15 articles où l'irradiation corporelle totale était utilisée dans le conditionnement pré autogreffe. 5 ont ensuite été retirés car ils ne concernaient que des traitements à base d'irradiation ostéomédullaire totale qui feront l'objet d'une revue de littérature à part entière. Après lecture complète des articles, 8 articles ont été retenus.

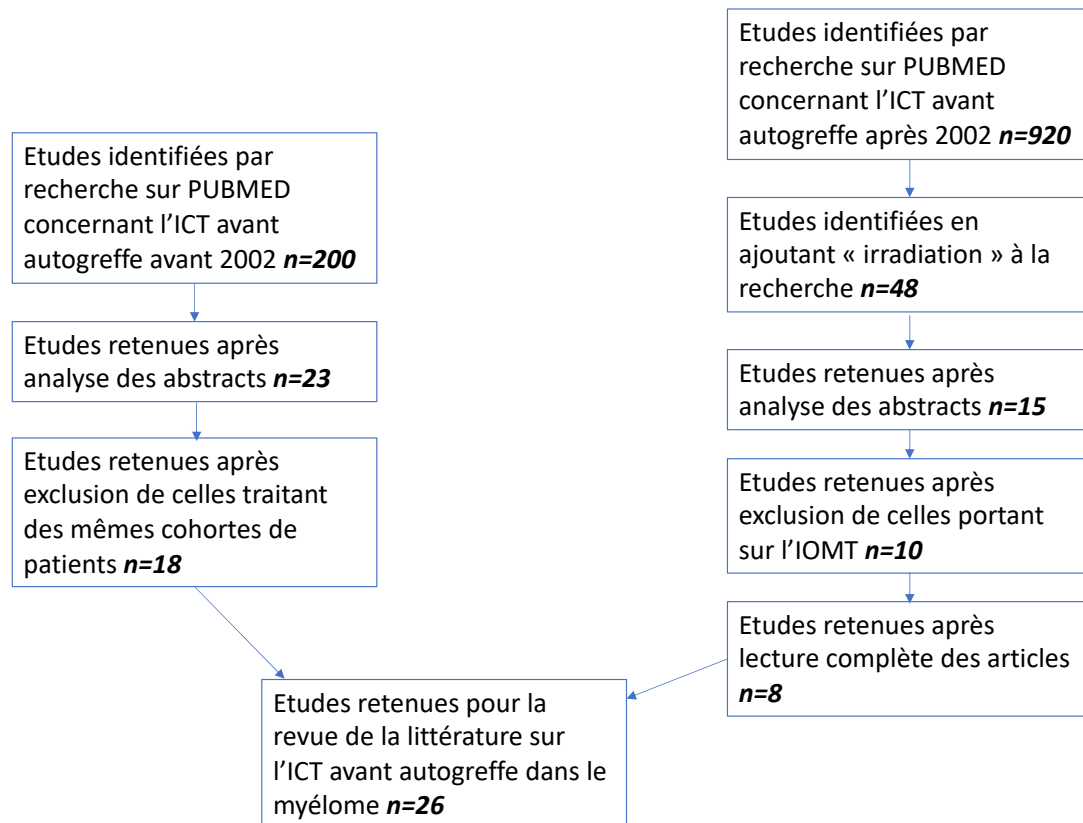


Figure A4 : Diagramme de flux de la revue de la littérature concernant l'ICT avant autogreffe dans le myélome multiple

Le tableau 11 rapporte la revue de la littérature sur l'irradiation ostéomédullaire totale dans le myélome multiple. Une interrogation de la base de données PUBMED a été réalisée le 23 juillet 2022 en utilisant les termes « total marrow irradiation » et « myeloma ». Uniquement les articles de la catégorie « clinical trial » ou « randomized clinical trial » ont été retenus.

La recherche retrouvait 55 résultats. Après étude des abstracts, 8 études ont été retenues. Après lecture complète des articles, 6 ont été retenus.

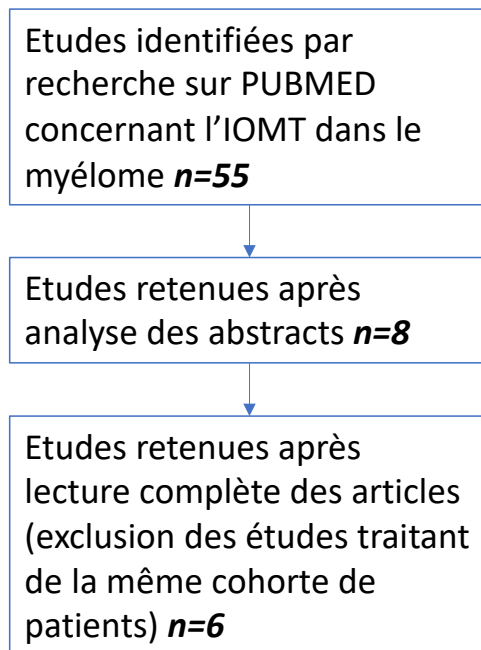


Figure A5 : Diagramme de flux de la revue de la littérature concernant l'IOMT dans le myélome multiple.



UNIVERSITÉ DE NANTES

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

Professeur Marc-André MAHÉ

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Professeur Stéphane SUPLOT

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascale JOLLIET



NOM : CAILLETEAU

PRENOM : Axel

Titre de Thèse : IRRADIATION OSTÉOMEDULLAIRE TOTALE EN ESCALADE DE DOSE PAR TOMOTHÉRAPIE HÉLICOIDALE COMBINÉE AU MELPHALAN À DOSE FIXE ET RÉ-INJECTION DE CELLULES SOUCHES PÉRIPHÉRIQUES DANS LE MYÉLOME MULTIPLE EN PREMIÈRE RECHUTE : ETUDE DE PHASE I

RÉSUMÉ

But : Déterminer la dose maximale tolérée de l'irradiation ostéomédullaire totale associée au melphalan dans le myélome multiple en première rechute. **Méthode :** Étude multicentrique prospective de phase I incluant des patients présentant une première rechute de myélome multiple. **Résultat :** 13 patients ont été analysés : une seule dose-limitante toxique observée au palier de 12 Gy alors qu'aucune DLT n'a été observée au palier supérieur (14 Gy). La dose aux organes à risque était nettement diminuée (dose aux poumons systématiquement inférieure à 8 Gy). 38,5% des patients étaient en très bonne réponse partielle et 30,8% en réponse complète après irradiation. **Conclusion :** L'irradiation ostéomédullaire totale présente une toxicité acceptable en réduisant la dose aux organes à risque tout en augmentant la probabilité de contrôle de la maladie grâce aux doses plus importantes dans le volume cible.

MOTS-CLÉS

Myélome multiple – Irradiation ostéomédullaire totale – Tomothérapie – Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques – Melphalan