



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

**NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)**  
(NCCN腫瘍学臨床診療ガイドライン)

# 多発性骨髄腫

2014年 第2版

NCCN.org



監訳：日本血液学会  
制作：臨床研究情報センター

\* Kenneth C. Anderson, MD/Chair ‡  
Dana-Farber/Brigham and Women's  
Cancer Center | Massachusetts General  
Hospital Cancer Center

\* William Bensinger, MD/Vice-Chair † ζ  
Fred Hutchinson Cancer Research Center/  
Seattle Cancer Care Alliance

Melissa Alsina, MD ‡  
Moffitt Cancer Center

J. Sybil Biermann, MD ¶  
University of Michigan  
Comprehensive Cancer Center

Jason C. Chandler, MD †  
St. Jude Children's Research Hospital/  
The University of Tennessee Health  
Science Center

Caitlin Costello, MD † ‡ ζ  
UC San Diego Moores Cancer Center

Steven Devine, MD †  
The Ohio State University Comprehensive  
Cancer Center - James Cancer Hospital  
and Solove Research Institute

Benjamin Djulbegovic, MD, PhD † ‡ ζ  
Moffitt Cancer Center

Cristina Gasparetto, MD †  
Duke Cancer Institute

Francisco Hernandez-Ilizaliturri, MD †  
Roswell Park Cancer Institute

Carol Ann Huff, MD †  
The Sidney Kimmel Comprehensive  
Cancer Center at Johns Hopkins

Adetola Kassim, MD ‡ ζ  
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Amrita Y. Krishnan, MD ‡  
City of Hope Comprehensive Cancer Center

Michaela Liedtke, MD ‡  
Stanford Cancer Institute

Matthew Lunning, MD †  
Fred & Pamela Buffett Cancer Center at The  
Nebraska Medical Center

Ruby Meredith, MD, PhD §  
University of Alabama at Birmingham  
Comprehensive Cancer Center

Noopur Raje, MD † ‡  
Dana-Farber/Brigham and Women's  
Cancer Center | Massachusetts General Hospital  
Cancer Center

Seema Singhal, MD ‡  
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer  
Center of Northwestern University

George Somlo, MD † ‡ †  
City of Hope Comprehensive Cancer Center

Keith Stockerl-Goldstein, MD † ζ  
Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish Hospital  
and Washington University School of Medicine

Steven P. Treon, MD, PhD †  
Dana-Farber/Brigham and Women's  
Cancer Center | Massachusetts General  
Hospital Cancer Center

Donna M. Weber, MD † ‡ †  
The University of Texas  
MD Anderson Cancer Center

Joachim Yahalom, MD §  
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

#### NCCN Staff

Rashmi Kumar, PhD  
Dorothy A. Shead, MS

#### NCCN ガイドライン委員会に関する情報開示

† 腫瘍内科学  
‡ 血液学  
ζ 骨髄移植  
¶ 外科/腫瘍外科学  
§ 放射線療法/放射線腫瘍学  
† 内科学  
\* 作成委員会メンバー

[NCCN 多発性骨髄腫委員会メンバー  
ガイドライン更新の要約](#)

[初診時検査および臨床像 \(MYEL-1\)](#)

[孤立性形質細胞腫 \(骨性または骨外性\) の初回治療 \(MYEL-2\)](#)

[多発性骨髄腫 : 初回治療およびフォローアップ/サーベイランス \(MYEL-3\)](#)

[活動型 \(症候性\) 骨髄腫のフォローアップ/サーベイランス \(MYEL-4\)](#)

[造血幹細胞移植後の追加治療 \(MYEL-5\)](#)

[活動型骨髄腫 : 再発または進行例に対する追加治療 \(MYEL-6\)](#)

[多発性骨髄腫の病期分類 \(MYEL-A\)](#)

[多発性骨髄腫の定義 \(くすぶり型および活動型\) \(MYEL-B\)](#)

[多発性骨髄腫の効果判定規準 \(MYEL-C\)](#)

[骨髄腫の治療法 \(MYEL-D\)](#)

[補助的治療 \(MYEL-E\)](#)

**臨床試験** : NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

NCCN加盟施設における臨床試験のオンライン検索は[こちら](http://nccn.org/clinical_trials/physician.html) :  
[nccn.org/clinical\\_trials/physician.html](http://nccn.org/clinical_trials/physician.html)

**NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー** : 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

[NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー](#)を参照

NCCN GUIDELINES®は、エビデンスと現在受け入れられている治療方針に対する見解についての著者らの合意を記述したものである。本 NCCN ガイドラインを適用または参照する臨床医には、患者のケアまたは治療法の決定において、個々の臨床状況に応じた独自の医学的判断を行うことが期待される。National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) は、その内容、使用、または適用に関して、意見陳述ないし保証を行うものではなく、いかなる場合においても、その適用または使用について一切責任を負わない。NCCN ガイドラインの著作権は National Comprehensive Cancer Network®にある。無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、NCCN ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。©2013

NCCN 多発性骨髄腫ガイドライン 2014 年第 1 版から 2014 年第 2 版への変更の要約は以下の通りである：

### MYEL-3

- くすぶり型（無症候性）骨髄腫に次の脚注が追加された：「比較的小規模なランダム化試験の前方視的検討により、早期の臨床的進行を予測する特定の高リスク規準を満たすくすぶり型骨髄腫患者の一部に対してレナリドミド+デキサメタゾンによる早期治療が有益であることが示されている（Mateos MV, Hernandez M, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. N Engl J Med 2013;369:438-447）。しかしながら、この試験で規定された高リスク規準は、現在では一般に使用されていない。それに代わる規準も検討段階にある（Dispienzi A, Kyle R, Katzmann J, et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. Blood 2008;111:785-789）。当 NCCN 委員会は、高リスク規準を満たす適格なくすぶり型骨髄腫患者を臨床試験に組み込むことを強く推奨する。」

### MYEL-4

- 脚注「i」に次の参考文献が追加された：Bjorkstrand B, Iacobelli S, Hegenbart U, et al. Tandem autologous/reduced-intensity conditioning allogeneic stem-cell transplantation versus autologous transplantation in myeloma: long-term follow-up. J Clin Oncol 2011;29:3016-3022.

### MYEL-B

- 多発性骨髄腫の定義、くすぶり型（無症候性）骨髄腫に関する表が改訂され、次の記述が追加された：「IgG $\geq$ 3 g/dL、IgA $>$ 2 g/dL、Bence Jones 蛋白 $>$ 1g/24 時間。」
- くすぶり型（無症候性）骨髄腫に次の脚注が追加された：くすぶり型（無症候性）骨髄腫については、急速に理解が深まっている。IgG $>$ 3 g/dL、IgA $>$ 2 g/dL、Bence Jones 蛋白 $>$ 1g/24 時間（Mateos MV, Hernandez M, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. N Engl J Med 2013;369:438-447）もしくは遊離軽鎖  $\kappa/\lambda$  比の異常値（Dispienzi A, Kyle R, Katzmann J, et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. Blood 2008;111:785-789）など特定の所見がみられる患者では、活動型（症候性）骨髄腫に進展するリスクが高いことが一部の試験によって示されている。単純 X 線など特定の検査所見によるくすぶり型骨髄腫の古典的な定義は時代遅れになっているとの認識も広がりつつある。これらの規準を見直し、従来は「無症候性」に分類されていた一部の患者を「活動型」に再分類する努力が続けられている。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

NCCN 多発性骨髄腫ガイドライン 2013 年第 2 版から 2014 年第 1 版への変更の要約は以下の通りである：

#### MYEL-2

- フォローアップ/サーベイランス：「カルシウム値」が「補正カルシウム値」に変更された。

#### MYEL-3

- フォローアップ/サーベイランス：「カルシウム値」が「補正カルシウム値」に変更された。

#### MYEL-5

- 自家造血幹細胞移植後、奏効または安定：
  - 「2 回目のタンデム移植」の後に「維持療法」が追加された。
  - 「または更なる自家造血幹細胞移植」が削除された。
  - 次の脚注が新たに追加された：「複数の後方視的研究より、救援療法として 2 回目の自家造血幹細胞移植を検討できる条件として、寛解持続期間 2～3 年以上が示唆されている（カテゴリー 2B）。」

#### MYEL-6

- 活動型骨髄腫、再発または進行例に対する追加治療：
  - 「または更なる自家造血幹細胞移植」が削除された。

#### MYEL-D

- 「維持療法、その他のレジメン」に以下の治療選択肢が追加された：
  - ボルテゾミブ+prednisone（カテゴリー 2B）
  - ボルテゾミブ+サリドマイド（カテゴリー 2B）

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

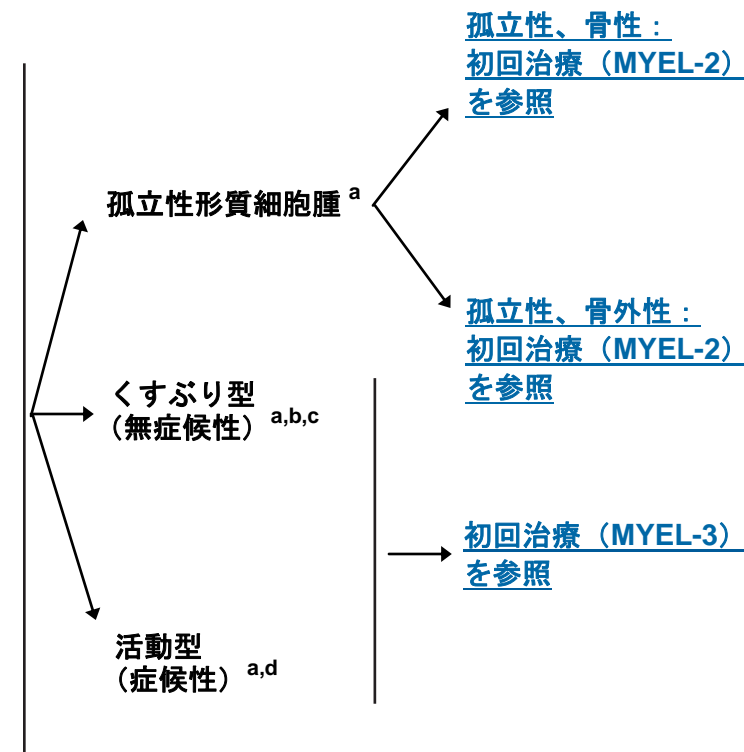
初診時検査

- 病歴と診察
- 血算、白血球分画、血小板数
- BUN/クレアチニン、電解質
- LDH
- カルシウム/アルブミン
- β<sub>2</sub> ミクログロブリン
- 血清遊離軽鎖 (FLC) 測定
- 血清免疫グロブリン定量、血清蛋白電気泳動 (SPEP)、血清免疫固定法 (SIFE)
- 24 時間尿による総蛋白量、尿蛋白電気泳動 (UPEP)、尿免疫固定法 (UIFE)
- 全身骨 X 線検査
- 片側の骨髄穿刺 + 生検 (骨髄検体による免疫組織化学および/またはフローサイトメトリーを含む)
- 細胞遺伝学的検査
- FISH (del 13、del 17p13、t(4;14)、t(11;14)、t(14;16)、1q21 増幅)

特定の状況で有用

- MRI
- CT (造影剤は使用しないこと)
- PET/CT
- 骨性または骨外性の孤立性形質細胞腫の診断を目的とする組織生検
- 骨密度測定
- Plasma cell labeling index
- 骨髄および脂肪組織の染色
- 血清粘稠度
- HLA 型検査

臨床像



<sup>a</sup> 多発性骨髄腫の病期分類 (MYEL-A) を参照。

<sup>b</sup> くすぶり型 (無症候性) 骨髄腫 (MYEL-B) を参照。

<sup>c</sup> Durie-Salmon 病期分類で I 期の骨髄腫を含む。

<sup>d</sup> 活動型 (症候性) 骨髄腫 (MYEL-B) を参照。

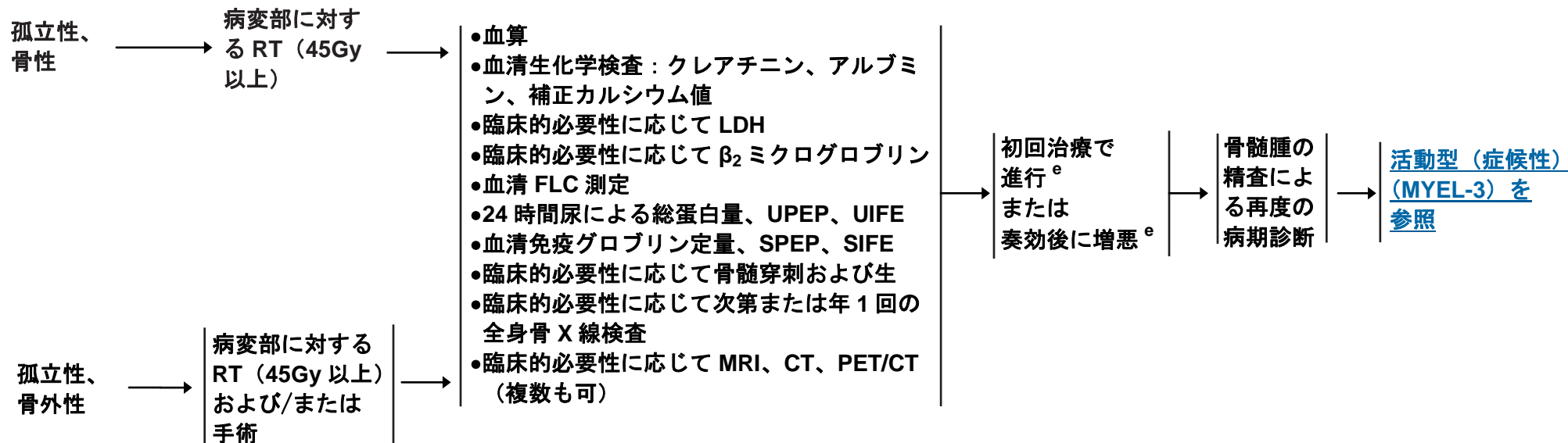
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

臨床像

初回治療

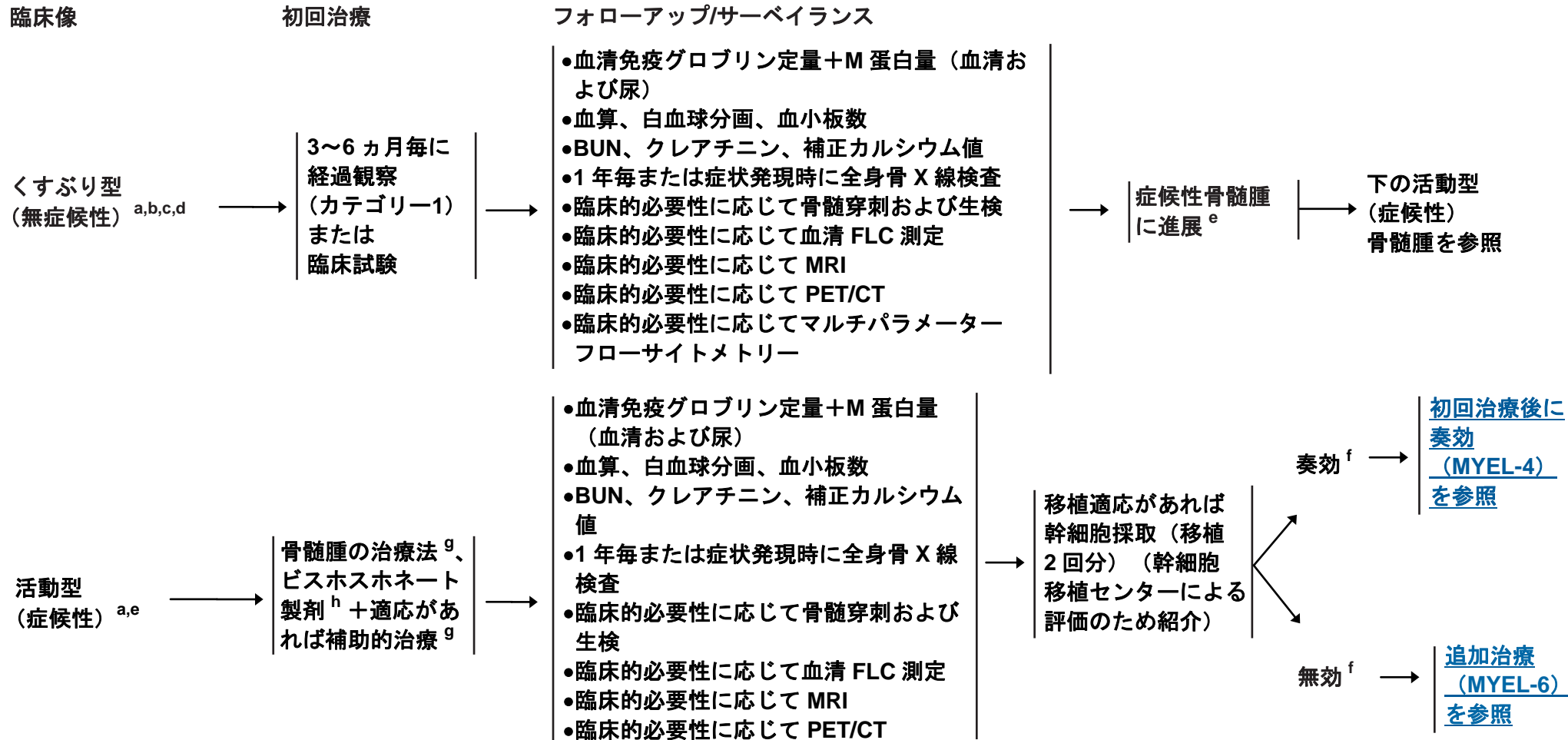
フォローアップ/サーベイランス



<sup>e</sup> 多発性骨髄腫の効果判定規準 (MYEL-C) を参照。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



<sup>a</sup> 多発性骨髄腫の病期分類(MYEL-A)を参照。

<sup>b</sup> くすぶり型(無症候性)骨髄腫(MYEL-B)を参照。

<sup>c</sup> Durie-Salmon 病期分類でI期の骨髄腫を含む。

<sup>d</sup> 比較的小規模なランダム化試験の前方視的検討により、早期の臨床的進行を予測する特定の高リスク規準を満たすくすぶり型骨髄腫患者の一部に対してレナリドミド+デキサメタゾンによる早期治療が有益であることが示されている(Mateos MV, Hernandez M, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. N Engl J Med 2013;369:438-447)。

しかしながら、この試験で規定された高リスク規準は、現在では一般に使用されていない。それに代わる規準も検討段階にある(Dispienzi A, Kyle R, Katzmann J, et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. Blood 2008;111:785-789)。当NCCN委員会は、高リスク規準を満たす適格なくすぶり型骨髄腫患者を臨床試験に組み込むことを強く推奨する。

<sup>e</sup> 活動型(症候性)骨髄腫(MYEL-B)を参照。

<sup>f</sup> 多発性骨髄腫の効果判定規準(MYEL-C)を参照。

<sup>g</sup> 骨髄腫の治療法(MYEL-D)を参照。

<sup>h</sup> 補助的治療(MYEL-E)を参照。

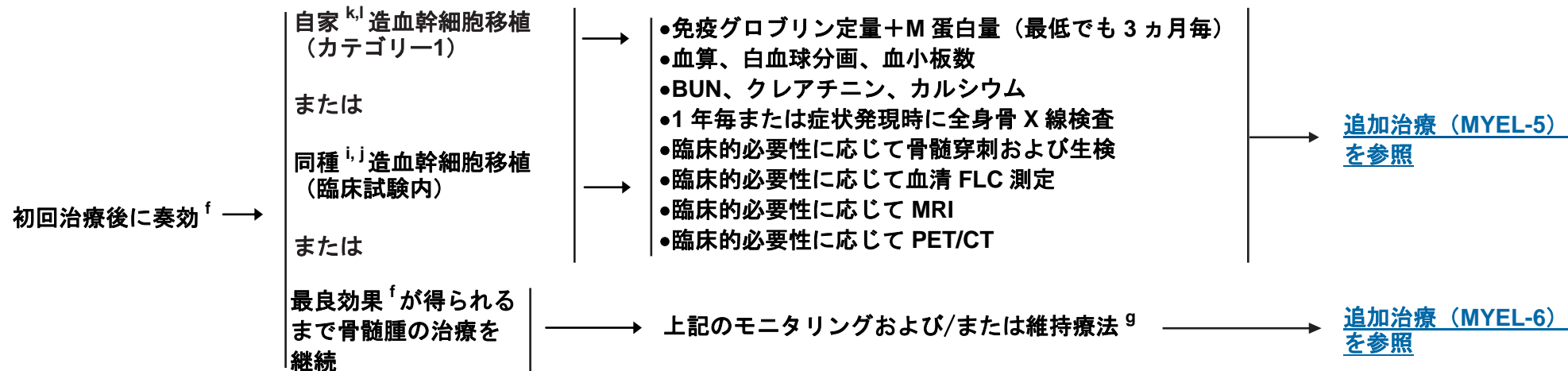
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



活動型（症候性）骨髄腫

フォローアップ/サーベイランス



<sup>f</sup> 多発性骨髄腫の効果判定規準（MYEL-C）を参照。

<sup>g</sup> 骨髄腫の治療法（MYEL-D）を参照。

<sup>i</sup> Brunoらが実施した臨床試験の前方視的検討により、自家移植後に骨髄非破壊的同種移植を受けた患者では、タンDEM自家移植を受けた患者と比較して、生存期間が延長したことが明らかにされた。これとは対照的に、GarbanらによるIFM試験（99-03）およびStadtmauerらによるBMT-CTN 0102試験では、高リスクの骨髄腫患者に対して自家移植後にミニ同種移植が施行されたが、全生存および無増悪生存期間の改善は報告されなかった。

Bruno B, Rotta M, Patriarca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. N Engl J Med 2007;356:1110-1120.

Garban F, Attal M, Michallet M, et al. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. Blood 2006;107:3474-3480.

Stadtmauer EA, Krishnan A, Pasquini MC, et al. Tandem autologous stem cell transplants (auto-auto) with or without maintenance therapy versus single autologous transplant followed by HLA-matched sibling non-myeloablative allogeneic stem cell transplant (auto-allo) for patients (pts) with high risk (HR) multiple myeloma (MM): Results from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT-CTN) 0102 trial [abstract]. Blood 2010;116:Abstract 526. Bjorkstrand B, Iacobelli S, Hegenbart U, et al. Tandem autologous/reduced-intensity conditioning allogeneic stem-cell transplantation versus autologous transplantation in myeloma: long-term follow-up. J Clin Oncol 2011;29:3016-3022.

<sup>j</sup> 同種造血幹細胞移植としては、自家造血幹細胞移植に続いて骨髄非破壊的（ミニ）同種移植を行う方法と、骨髄破壊的（フル）同種移植を行う方法があり、いずれも臨床試験の枠内で施行できる（臨床試験外ではカテゴリー3）。現時点でのデータからは、ミニ同種移植単独の施行は支持されない。

<sup>k</sup> 自家移植：救援療法まで造血幹細胞移植を温存するより、寛解導入療法後直ちに大量化学療法と造血幹細胞移植を施行する方針を支持したカテゴリー1のエビデンスがある。エビデンスによれば全生存期間は同程度と示唆されるが、早期の移植によって無増悪生存期間が延長する可能性がある。

Fernand JP, Katsahian S, Divine M, et al. High dose therapy and autologous blood stem cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: Long term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. J Clin Oncol 2005;23:9227-9233.

Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, 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;24:929-936.

<sup>l</sup> 腎機能障害と高齢は移植に対する禁忌ではない。

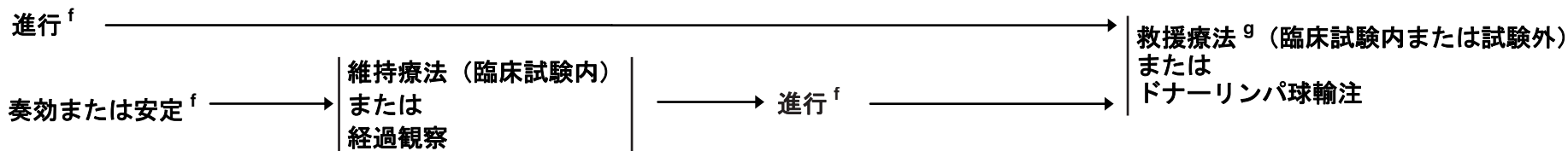
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

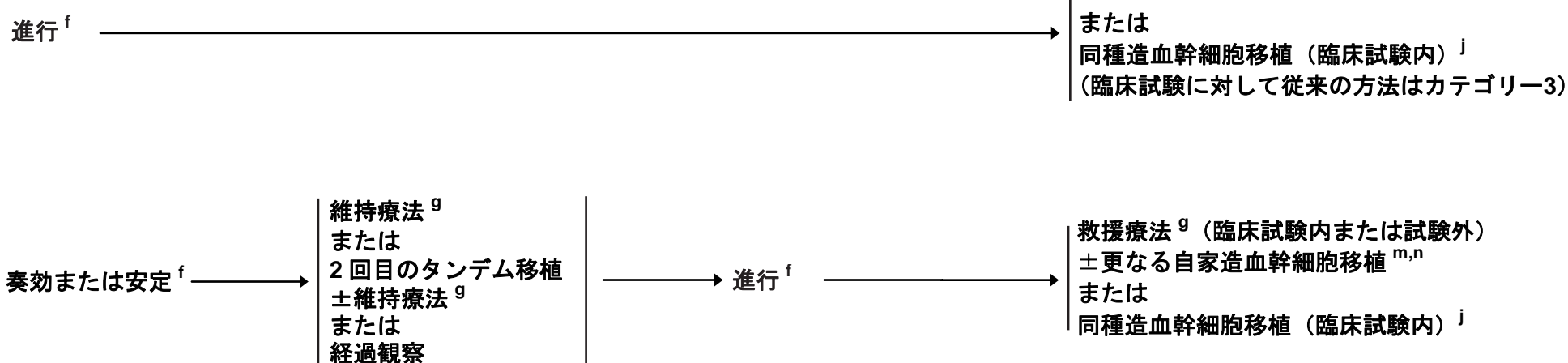
活動型（症候性）骨髄腫

追加治療

同種造血幹細胞移植後:



自家造血幹細胞移植後:



<sup>f</sup> 多発性骨髄腫の効果判定規準（MYEL-C）を参照。

<sup>g</sup> 骨髄腫の治療法（MYEL-D）を参照。

<sup>j</sup> 同種造血幹細胞移植としては、自家造血幹細胞移植に続いて骨髄非破壊的（ミニ）同種移植を行う方法と、骨髄破壊的（フル）同種移植を行う方法があり、いずれも臨床試験の枠内で施行できる（臨床試験外ではカテゴリ-3）。現時点でのデータからは、ミニ同種移植単独の施行は支持されない。

<sup>m</sup> 前回の造血幹細胞移植から進行が確認されるまでの期間に応じて、更なる自家移植（臨床試験内または試験外）が選択肢となる。

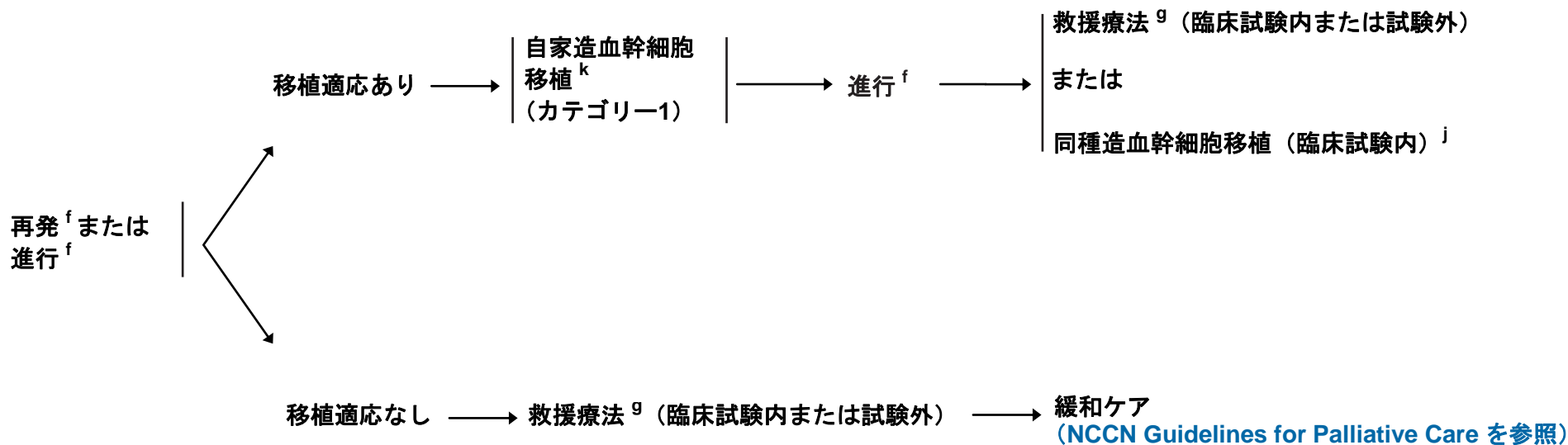
<sup>n</sup> 複数の後方視的研究より、救援療法として2回目の自家造血幹細胞移植を検討できる条件として、寛解持続期間2~3年以上が示唆されている（カテゴリ-2B）。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

活動型（症候性）骨髄腫

追加治療



<sup>f</sup> 多発性骨髄腫の効果判定規準 (MYEL-C) を参照。

<sup>g</sup> 骨髄腫の治療法 (MYEL-D) を参照。

<sup>j</sup> 同種造血幹細胞移植としては、自家造血幹細胞移植に続いて骨髄非破壊的 (ミニ) 同種移植を行う方法と、骨髄破壊的 (フル) 同種移植を行う方法があり、いずれも臨床試験の枠内で施行できる (臨床試験外ではカテゴリー3)。現時点でのデータからは、ミニ同種移植単独の施行は支持されない。

<sup>k</sup> 自家移植：救援療法まで造血幹細胞移植を温存するより、寛解導入療法後直ちに大量化学療法と造血幹細胞移植を施行する方針を支持したカテゴリー1のエビデンスがある。エビデンスによれば全生存期間は同程度と示唆されるが、早期の移植によって無増悪生存期間が延長する可能性がある。

Fernand JP, Katsahian S, Divine M, et al. High dose therapy and autologous blood stem cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: Long term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. J Clin Oncol 2005;23:9227-9233.

Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, 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;24:929-936.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

多発性骨髄腫の病期分類

病期	Durie-Salmon の規準 <sup>1</sup>	ISS の規準 <sup>2</sup>
I	以下の条件をすべて満たす： <ul style="list-style-type: none"> <li>●ヘモグロビン値が 10g/dL を超える</li> <li>●血清カルシウム値が正常範囲または 12mg/dL 以下である</li> <li>●骨 X 線検査において、骨構造が正常であるか、骨の孤立性形質細胞腫のみを認める</li> <li>●M 成分産生率が低値である <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ IgG &lt; 5 g/dL;</li> <li>➢ IgA &lt; 3 g/dL</li> <li>➢ Bence Jones 蛋白 &lt; 4g/24 時間</li> </ul> </li> </ul>	血清 β <sub>2</sub> ミクログロブリン値 < 3.5mg/L 血清アルブミン値 ≥ 3.5g/dL
II	I 期と III 期のどちらにも該当しない	I 期と III 期のどちらにも該当しない
III	以下の条件を 1 つでも満たす： <ul style="list-style-type: none"> <li>●ヘモグロビン値が 8.5g/dL 未満である</li> <li>●血清カルシウム値が 12mg/dL を超える</li> <li>●進行した溶骨性病変を認める</li> <li>●M 成分産生率が高値である <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ IgG &gt; 7g/dL;</li> <li>➢ IgA &gt; 5g/dL</li> <li>➢ Bence Jones 蛋白 &gt; 12g/24 時間</li> </ul> </li> </ul>	血清 β <sub>2</sub> ミクログロブリン値が 5.5mg/L 以上である。
<b>亜分類規準</b> A 腎機能が正常である (血清クレアチニン値 < 2.0mg/dL) B 腎機能が異常である (血清クレアチニン値 ≥ 2.0mg/dL)		

<sup>1</sup> Durie BGM, Salmon SE: A clinical staging system for multiple myeloma. Cancer 1975;36(9):842-854. Copyright © (1975) American Cancer Society. Reproduced with permission of John Wiley & Sons, Inc.

<sup>2</sup> Greipp P, San Miguel J, Durie B et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005;23:3412-3420.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

[臨床像 \(MYEL-1\) に戻る](#)

多発性骨髄腫の定義（くすぶり型および活動型）

くすぶり型（無症候性）骨髄腫<sup>1</sup>

血清 M 蛋白

- IgG ≥ 3g/dL;
- IgA > 1g/dL
- または
- Bence Jones 蛋白 > 1g/24 時間

かつ/または

骨髄中でのクローナルな形質細胞の比率が 10%以上である

臓器障害（骨病変を含む）および症状を認めない  
骨病変（溶骨性または骨減少性）

活動型（症候性）骨髄腫<sup>2</sup>

以下の条件を 1 つでも満たす：

- カルシウム値の上昇 (>11.5mg/dL) [ $>2.65\text{mmol/L}$ ]
- 腎機能不全（クレアチニン値 > 2mg/dL） [ $177\mu\text{mol/L}$  以上]
- 貧血（ヘモグロビン値が 10g/dL 未満または正常下限値より 2g/dL を超えて低下） [ $<12.5\text{mmol/L}$ ]
- 骨疾患（溶骨性または骨減少性）

Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol 2003;121(5):749-57. Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia 2006;20:1467-73.

<sup>1</sup> くすぶり型（無症候性）骨髄腫については、急速に理解が深まっている。IgG > 3 g/dL、IgA > 2 g/dL、Bence Jones 蛋白 > 1g/24 時間（Mateos MV, Hernandez M, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high- risk smoldering multiple myeloma. N Engl J Med 2013;369:438-447）もしくは遊離軽鎖 κ/λ 比の異常値（Dispienzi A, Kyle R, Katzmann J, et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. Blood 2008;111:785-789）など特定の所見がみられる患者では、活動型（症候性）骨髄腫に進展するリスクが高いことが一部の試験によって示されている。単純 X 線など特定の検査所見によるくすぶり型骨髄腫の古典的な定義は時代遅れになっているとの認識も広がりつつある。これらの規準を見直し、従来は「無症候性」に分類されていた一部の患者を「活動型」に再分類する努力が続けられている。

<sup>2</sup> 活動型の例としては、この他にも感染症の反復、アミロイドーシス、過粘稠度症候群などが挙げられる。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

[臨床像（MYEL-1）に戻る](#)

多発性骨髄腫の効果判定規準

国際骨髄腫作業部会 (IMWG) の統一効果判定規準：CR およびその他の奏効カテゴリー

奏効カテゴリー	奏効判定規準 <sup>1</sup>
sCR (stringent CR) : 厳格な完全奏効	下に定義された CR の規準に加えて以下の条件を満たす： 遊離軽鎖 (FLC) の $\kappa/\lambda$ 比が正常であり、かつ免疫組織化学法または蛍光抗体法で骨髄中 <sup>2</sup> にクローナルな形質細胞が確認されない <sup>3</sup>
CR (complete response) : 完全奏効	免疫固定法による検査が血清および尿ともに陰性となり、軟部形質細胞腫が消失し、かつ骨髄中 <sup>2</sup> での形質細胞の比率が 5%以下である
VGPR (very good partial response) : 最良部分奏効	血清および尿中 M 蛋白が免疫固定法では検出されるが、蛋白電気泳動では検出されない、もしくは、血清 M 蛋白量が 90%以上減少し、かつ尿中 M 蛋白量も 100mg/24 時間未満である
PR (partial response) : 部分奏効	血清 M 蛋白量が 50%以上減少し、かつ 24 時間尿中 M 蛋白量が 90%以上減少するか、200mg/24 時間未満まで減少する 血清および尿中 M 蛋白量が測定可能でない場合は、M 蛋白量による規準の代わりに、involved FLC 値と uninvolved FLC 値の差が 50%以上低下したことを確認する必要がある 血清および尿中 M 蛋白量が測定可能でなく、かつ血清 FLC 値も測定可能でない場合は、M 蛋白量による規準の代わりに、骨髄中の形質細胞が 50%以上減少したことを確認する必要がある (ただし、治療前の骨髄中の形質細胞の比率が 30%以上の場合のみ) 上記の規準に加えて、ベースライン時点で軟部形質細胞腫が存在していた場合は、その病変のサイズが 50%以上減少したことも確認する必要がある
SD (stable disease) : 安定 (奏効判定を示す用語としての使用は推奨されない。安定は無増悪期間の推定値を得ることで最もよく説明される)	CR、VGPR、PR、進行のいずれの規準も満たさない

<sup>1</sup> いずれの治療効果カテゴリーの判定にも、新たな治療を開始する前の任意の時点で行った連続 2 回の評価結果を用いなければならない。さらに、放射線学的検査を施行した場合は、進行性または新規の骨病変を示した所見が認められないことも必須条件となる。ただし、これらの効果判定の条件を満たすために放射線学的検査が必須というわけではない。

<sup>2</sup> 再度の骨髄生検による確認は必要ない。

<sup>3</sup> クローナルな形質細胞集団の有無は、 $\kappa/\lambda$  比に基づいて判定する。免疫組織化学法および/または蛍光抗体法により  $\kappa/\lambda$  比の異常を判定するには、100 個以上の形質細胞を分析する必要がある。異常クローンの存在を反映する  $\kappa/\lambda$  比の値は、4 を超える場合と 1/2 未満の場合である。

Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia 2006;20:1467-73.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

[次のページに続く](#)

多発性骨髄腫の効果判定規準

国際骨髄腫作業部会 (IMWG) の統一効果判定規準：増悪および再発

再発のサブカテゴリー	再発規準
PD (progressive disease)：進行 <sup>1</sup> （無増悪期間および無増悪生存期間の算出に使用し、CR例を含めた全例を対象とする）（初回治療での進行例 [primary progressive disease] と治療中または治療外の増悪例 [disease progression] を含む）	<p>進行：以下の条件を1つでも満たす： 以下の項目にベースライン値から25%以上の上昇を認める：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●血清 M 成分値（ただし絶対値で 0.5 g/dL 以上の上昇が必要）<sup>2</sup></li> <li>●U 尿中 M 成分値（ただし絶対値で 200mg/24 時間以上の上昇が必要）</li> <li>●血清および尿中 M 蛋白量が測定可能でない場合のみ：involved FLC 値と uninvolved FLC 値の差（ただし絶対値で 10mg/dL を超える上昇が必要である）</li> <li>●骨髄における形質細胞の比率（ただし絶対値で 10% 以上の上昇が必要）<sup>3</sup></li> <li>●新規の骨病変または軟部形質細胞腫の明らかな出現、もしくは既存の骨病変または軟部形質細胞腫の明らかな増大を認める</li> <li>●高カルシウム血症（補正血清カルシウム値 &gt; 11.5mg/dL [2.65mmol/L]）が出現し、それが形質細胞の増殖性疾患のみに起因したものと判断できる</li> </ul>
臨床的再発 (clinical relapse) <sup>1</sup>	<p>臨床的再発：以下の条件を1つでも満たす： 疾患および/または臓器障害 (CRAB 症候) の増悪を直接反映する指標<sup>2</sup>。無増悪期間または無増悪生存期間の算出には使用しないが、任意に報告する項目や実臨床で使用できる項目として掲載した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●新規の軟部形質細胞腫または骨病変の出現を認める</li> <li>●既存の骨病変または形質細胞腫の明らかな増大を認める。明らかな増大とは、測定可能病変において病変の長径が絶対値で 1cm 以上増大し、かつ長径と長径に直交する径との積和が 50% 以上増大した場合と定義する。</li> <li>●高カルシウム血症 (&gt; 11.5mg/dL [2.65mmol/L]) を認める</li> <li>●2g/dL (1.25mmol/L) 以上のヘモグロビン値の低下を認める</li> <li>●2mg/dL (177μmol/L) 以上の血清クレアチニン値の上昇を認める</li> </ul>
CR からの再発 <sup>1</sup> （エンドポイントが DFS [無病生存] <sup>4</sup> の場合にのみ用いる）	<p>以下の条件を1つでも満たす：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●免疫固定法または蛋白電気泳動で血清または尿中 M 蛋白が陽性となる</li> <li>●骨髄における形質細胞の比率が 5% 以上である<sup>3</sup></li> <li>●上記以外の増悪の徴候が認められる（例えば、新たな形質細胞腫、溶骨性病変、高カルシウム血症）</li> </ul>

<sup>1</sup> いずれの再発カテゴリーの判定にも、再発または増悪と判定する前かつ/あるいは新たな治療を開始する前の任意の時点で行った連続 2 回の評価結果を用いなければならない。

<sup>2</sup> 進行については、治療開始時の血清 M 成分値が 5g/dL 以上であった場合は、1g/dL 以上の M 成分値の上昇のみで再発と判定することができる。

<sup>3</sup> 他の再発カテゴリーのカットオフ値が 10% であるのに対し、CR からの再発では 5% をカットオフ値とする。

<sup>4</sup> 無増悪期間および無増悪生存期間を算出するという目的では、CR 例についても上記の進行の診断規準を用いて評価すべきである。

Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia 2006;20:1467-73.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

骨髄腫の治療法<sup>1-3</sup>

移植適応となる可能性のある患者では、幹細胞採取までの幹細胞を温存するために、骨髄毒性を有する薬剤（アルキル化薬やニトロソウレア系薬剤など）の使用は制限すべきである。

	望ましいレジメン	その他のレジメン
移植適応例に対する初回治療 (2 サイクル終了後に効果判定)	<ul style="list-style-type: none"> <li>●ボルテゾミブ/デキサメタゾン (カテゴリー1)</li> <li>●ボルテゾミブ/シクロホスファミド/デキサメタゾン</li> <li>●ボルテゾミブ/ドキシソルビシン/デキサメタゾン (カテゴリー1)</li> <li>●ボルテゾミブ/レナリドミド<sup>4</sup>/デキサメタゾン</li> <li>●ボルテゾミブ/サリドマイド/デキサメタゾン (カテゴリー1)</li> <li>●レナリドミド<sup>4</sup>/デキサメタゾン (カテゴリー1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●carfilzomib<sup>6</sup>/レナリドミド<sup>4</sup>/デキサメタゾン</li> <li>●デキサメタゾン (カテゴリー2B)</li> <li>●ペグリポソーマル・ドキシソルビシン/ビンクリスチン/デキサメタゾン (DVD) (カテゴリー2B)</li> <li>●サリドマイド/デキサメタゾン (カテゴリー2B)</li> </ul>
移植非適応例に対する初回治療 (2 サイクル終了後に効果判定)	<ul style="list-style-type: none"> <li>●ボルテゾミブ/デキサメタゾン</li> <li>●レナリドミド/低用量デキサメタゾン (カテゴリー1)</li> <li>●メルファラン/prednisone/ボルテゾミブ (MPB) (カテゴリー1)</li> <li>●メルファラン/prednisone/レナリドミド (MPL) (カテゴリー1)</li> <li>●メルファラン/prednisone/サリドマイド (MPT) (カテゴリー1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●デキサメタゾン (カテゴリー2B)</li> <li>●リポソーマル・ドキシソルビシン/ビンクリスチン/デキサメタゾン (DVD) (カテゴリー2B)</li> <li>●メルファラン/prednisone (MP)</li> <li>●サリドマイド/デキサメタゾン (カテゴリー2B)</li> <li>●ビンクリスチン/ドキシソルビシン/デキサメタゾン (VAD) (カテゴリー2B)</li> </ul>
維持療法	<ul style="list-style-type: none"> <li>●ボルテゾミブ</li> <li>●レナリドミド<sup>5</sup> (カテゴリー1)</li> <li>●サリドマイド (カテゴリー1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●ボルテゾミブ+prednisone (カテゴリー2B)</li> <li>●ボルテゾミブ+サリドマイド (カテゴリー2B)</li> <li>●インターフェロン (カテゴリー2B)</li> <li>●ステロイド (カテゴリー2B)</li> <li>●サリドマイド+prednisone (カテゴリー2B)</li> </ul>

<sup>1</sup> 主なレジメンを選定しているが、すべてのレジメンを網羅しているわけではない。

<sup>2</sup> ボルテゾミブまたは carfilzomib を投与する患者には、帯状疱疹の予防が推奨される。末梢神経障害が判明しているかそのリスクが高い患者には、ボルテゾミブの皮下注製剤を考慮すること。

<sup>3</sup> サリドマイドを含む多剤併用療法またはレナリドミド+デキサメタゾンを使用する患者には、抗凝固薬の予防投与が推奨される。

<sup>4</sup> レナリドミドの投与が長期化する前に末梢血幹細胞の採取を考慮すること。

<sup>5</sup> 二次癌のリスクが高いと考えられ、とりわけ移植後にレナリドミドによる維持療法を行う場合には特に注意が必要である。維持療法の恩恵と二次癌のリスクについて患者と話し合うべきである。

<sup>6</sup> このレジメンの至適な用法・用量は確立されていない。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



骨髄腫の治療法<sup>1-3</sup>

移植適応となる可能性のある患者では、幹細胞採取までの幹細胞を温存するために、骨髄毒性を有する薬剤（アルキル化薬やニトロソウレア系薬剤など）の使用は制限すべきである。

救済療法 <sup>7</sup>	望ましいレジメン	その他のレジメン
	<ul style="list-style-type: none"> <li>●初回治療の寛解導入療法を再施行（無再発期間が6ヵ月以上の場合）</li> <li>●ボルテゾミブ（カテゴリー1）</li> <li>●ボルテゾミブ/デキサメタゾン</li> <li>●ボルテゾミブ/レナリドミド/デキサメタゾン</li> <li>●ボルテゾミブ/リポソーマル・ドキシソルピシン（カテゴリー1）</li> <li>●ボルテゾミブ/サリドマイド/デキサメタゾン</li> <li>●carfilzomib<sup>8</sup></li> <li>●シクロホスファミド/ボルテゾミブ/デキサメタゾン</li> <li>●シクロホスファミド/レナリドミド/デキサメタゾン</li> <li>●デキサメタゾン/シクロホスファミド/エトポシド/シスプラチン（DCEP）</li> <li>●デキサメタゾン/サリドマイド/シスプラチン/ドキシソルピシン/シクロホスファミド/エトポシド（DT-PACE）±ボルテゾミブ（VTD-PACE）</li> <li>●シクロホスファミド大量投与</li> <li>●レナリドミド/デキサメタゾン<sup>9</sup>（カテゴリー1）</li> <li>●ポマリドミド<sup>8</sup>/デキサメタゾン<sup>9</sup></li> <li>●サリドマイド/デキサメタゾン<sup>9</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●ベンダムスチン</li> <li>●ボルテゾミブ/ポリノスタット</li> <li>●レナリドミド/ベンダムスチン/デキサメタゾン</li> </ul>

<sup>1</sup> 主なレジメンを選定しているが、すべてのレジメンを網羅しているわけではない。

<sup>2</sup> ボルテゾミブまたは carfilzomib を投与する患者には、帯状疱疹の予防が推奨される。末梢神経障害が判明しているかそのリスクが高い患者には、ボルテゾミブの皮下注製剤を考慮すること。

<sup>3</sup> サリドマイドを含む多剤併用療法またはレナリドミド+デキサメタゾンを使用する患者には、抗凝固薬の予防投与が推奨される。

<sup>7</sup> 適切なレジメンは臨床的再発の状況に基づいて検討する。

<sup>8</sup> ボルテゾミブと免疫調節薬を含む2レジメン以上による治療歴があり、直近の治療の施行中または完了後60日以内に増悪が確認された患者が適応となる。

<sup>9</sup> ステロイド投与に不耐容な患者には、レナリドミド、ポマリドミド、またはサリドマイドの単剤を考慮すること。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

## 骨病変

- ビスホスホネート製剤（パミドロネートおよびゾレドロン酸）<sup>1</sup>
  - 骨髄腫に対する初回治療を受けるすべての患者に対してビスホスホネート製剤を投与すべきである（カテゴリー1）
  - くすぶり型またはI期患者へのビスホスホネート製剤の投与は、臨床試験の枠内で行うのが望ましい。これらの患者には、全身骨X線検査を1年毎および症状発現時に施行すべきである
  - ビスホスホネート製剤の使用に伴う腎機能障害についてモニタリングを行うこと
  - 顎骨壊死についてモニタリングを行うこと
- 放射線療法（RT）
  - 疼痛管理が不良な場合と病的骨折または脊髄圧迫が切迫している場合は、緩和療法として低線量RT（10～30Gy）を施行してもよい
  - 放射線照射による幹細胞採取への影響や後に施行する可能性がある治療への影響を抑えるため、病変部に限定した照射野（involved field）を採用すべきである
- 長管骨骨折の切迫または発生、もしくは骨による脊髄圧迫または脊椎不安定性が認められる場合は、整形外科医にコンサルトすべきである
- 症候性の脊椎圧迫骨折には椎体形成術ないし椎骨形成術を考慮する

## 高カルシウム血症

- 補液/フロセミド、ビスホスホネート製剤（ゾレドロン酸が望ましい）、ステロイドおよび/またはカルシトニン

## 過粘稠度症候群

- 過粘稠度症候群に対する補助的治療には、血漿交換を用いるべきである

## 補助的治療

貧血（[NCCN Guidelines for Cancer and Treatment-Related Anemia を参照のこと](#)）

- 貧血患者にはエリスロポエチンを考慮する
- 感染症（[NCCN Guidelines for Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections を参照のこと](#)）
- 生命を脅かす反復性の感染症に対しては、免疫グロブリン静注療法を考慮すべきである
  - 肺炎球菌およびインフルエンザワクチンを考慮する
  - デキサメタゾンの高用量レジメンを用いる場合はPCP、帯状疱疹および真菌感染症に対する予防
  - ボルテゾミブを投与する患者には帯状疱疹の予防

## 腎機能障害

- 水分補給を維持して腎不全を回避する
- NSAIDの使用は避けること
- 静注造影剤の使用は避けること
- 血漿交換（カテゴリー2B）
- 移植の禁忌ではない
- ビスホスホネート製剤の長期使用に伴う腎機能障害についてモニタリングを行う

## 凝固/血栓症

- サリドマイドを含むレジメンまたはレナリドミド+デキサメタゾンを使用する患者には、抗凝固薬の予防投与が推奨される（[NCCN Guidelines for Venous Thromboembolic Disease を参照](#)）。

<sup>1</sup>パミドロネートとゾレドロン酸については、いずれも骨関連事象のリスク低減という点で同等であることが複数のランダム化試験で示されている。最近実施されたMRC IX試験では、ゾレドロン酸の投与により、骨の健全性に関する有益性に加えて、clodronateとの比較で16%の死亡率低下と中央値で5.5ヵ月の全生存期間の延長が得られた。Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. Lancet 2010;376:1989-1999.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

## 考察

### NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー

カテゴリー1：高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるというNCCNの統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2A：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるというNCCNの統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2B：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるというNCCNのコンセンサスが存在する。

カテゴリー3：いずれかのレベルのエビデンスに基づいてはいるが、その介入が適切であるかという点でNCCN内に大きな意見の不一致がある。

特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

概要.....	MS-2
初診時検査 .....	MS-2
追加の診断検査 .....	MS-4
診断カテゴリー .....	MS-4
効果判定規準.....	MS-5
孤立性形質細胞腫.....	MS-5
孤立性形質細胞腫に対する初回治療 .....	MS-5
孤立性形質細胞腫のサーベイランス/フォローアップ検査 .....	MS-5
くすぶり型（無症候性）骨髄腫 .....	MS-6
くすぶり型（無症候性）MMに対する初回治療 .....	MS-6
くすぶり型（無症候性）MMのサーベイランス/フォローアップ検査 .....	MS-6

活動型（症候性）多発性骨髄腫.....	MS-7
活動型（症候性）MMに対する初回治療 .....	MS-7
移植適応例にとって望ましい初回治療レジメン .....	MS-8
移植適応例に対するその他の初回治療レジメン .....	MS-12
移植非適応例にとって望ましい初回治療レジメン .....	MS-14
移植非適応例に対するその他の初回治療レジメン .....	MS-16
移植適応および非適応例に対する初回治療後のフォローアップ .....	MS-17
造血幹細胞移植（SCT） .....	MS-17
はじめに.....	MS-17
自家造血幹細胞移植 .....	MS-17
タンドム造血幹細胞移植 .....	MS-19
同種造血幹細胞移植 .....	MS-20
維持療法 .....	MS-22
進行または再発骨髄腫に対する治療.....	MS-25
救援療法 .....	MS-25
望ましい救援療法レジメン .....	MS-25
その他の救援療法レジメン .....	MS-30
多発性骨髄腫に対する補助療法.....	MS-30
参考文献 .....	MS-33

## 概要

多発性骨髄腫（MM）は、悪性形質細胞が骨髄中で蓄積することにより骨破壊や骨髄不全を引き起こす疾患である。American Cancer Society（ACS）によると、米国では2013年に新たに22,350人がMMと診断され、10,710人がMMにより死亡すると推定されている<sup>1</sup>。患者の平均年齢は、男性で62歳（75%が70歳超）、女性で61歳（79%が70歳超）である。SEERデータベースで報告されている5年生存割合は、1975年の25%から2003年には34%までに改善しており、これは有効性の高い新たな治療法が選択可能になったことによるものである。

MMは一般的に、初回治療と再発時の治療のどちらにおいても、各種の細胞傷害性薬剤に対して高い感受性を示す。しかし残念なことに、反応は一時的なものであり、現行の手段ではMMは治癒可能とはみなされていない。それでも、サリドマイド、レナリドミド、ボルテゾミブなどの新薬の導入により、MMの治療には急速な進歩がみられている<sup>2-4</sup>。さらに、骨髄微小環境に関する理解が深まってきたことで、新たな併用療法や新薬開発の理論的根拠が生みだされている<sup>5,6</sup>。また、MMに伴う細胞遺伝学的異常の研究によってMMが不均一な疾患であることが示されており、将来的にはリスクに応じたアプローチや個別化治療が患者管理の向上に役立つ可能性が示唆される。

NCCN多発性骨髄腫委員会が策定した本ガイドラインは、MM患者の診断、治療およびフォローアップを扱っている。

## 初診時検査

全例を対象とする初診時検査としては、病歴聴取と理学的所見（H&P）に加えて、ベースラインの血液検査としての、白血球分画と血小板数を含む血算、血中尿素窒素（BUN）、血清クレアチニン、血清電解質、血清カルシウム、アルブミン、乳酸脱水素酵素（LDH）、 $\beta_2$ ミクロ

グロブリンを検査するとともに、症候性MMと無症候性MMを鑑別するための生物学的評価を行うべきである。BUNおよびクレアチニン値の上昇は腎機能低下を意味し、LDH値は腫瘍細胞量の評価に有用である。 $\beta_2$ ミクログロブリン値は腫瘍量を反映し、現在では腫瘍量の標準的指標とみなされている。

血清および尿中の単クローン性蛋白（M蛋白）は、尿および血清検体を次のような方法で分析することにより検出され評価される。初診時検査の一環として施行すべき尿検査としては、24時間尿による総蛋白量の測定、尿蛋白電気泳動（UPEP）、尿免疫固定法（UIFE）などがある。

血清検体での分析法としては、各種免疫グロブリン（IgG、IgA、IgM）定量や血清蛋白電気泳動（SPEP）のほか、検出されたM蛋白の種類についてより知ることのできる血清免疫固定法（SIFE）などがある。MMの進行や治療効果を知るには、様々な蛋白（特にM蛋白）の変化および比率の評価が有用である。MMと関連の形質細胞疾患のスクリーニングに、SPEPおよびSIFEとともに血清遊離軽鎖（FLC）測定を用いれば、高い感度が得られる<sup>7</sup>。そのため、NCCN多発性骨髄腫ガイドラインでは、現時点で初診時検査の一部として血清FLC測定を加えている。また、意義不明の単クローン性 $\gamma$ グロブリン血症（MGUS）、くすぶり型骨髄腫、活動型骨髄腫、ALアミロイドーシス、孤立性形質細胞腫など、様々な形質細胞疾患の予後評価においても血清FLC測定は有用である<sup>7,8</sup>。さらに、ALアミロイドーシスおよび低分泌型（oligosecretory）骨髄腫の患者でも、血清FLC測定で定量的なモニタリングが可能となる。以上の用途の他にも、国際骨髄腫作業部会（International Myeloma Working Group：IMWG）の統一効果判定規準（Uniform Response Criteria）<sup>9</sup>に従って厳格な完全奏効（stringent complete response：sCR）を判定する上でもFLC比が必要となる。ただし、尿中M蛋白量が測定可能なMM患者のモニタリングにおいて

は、血清 FLC 測定が 24 時間尿による UPEP の代わりとなるわけではない。

大半の患者に血清 M 蛋白が認められるが、それに伴う尿 M 蛋白は認められない場合もある。MM の新規診断患者 1,027 例を対象とした Mayo Clinic によるレビューによると、20%の患者で尿 M 蛋白の分泌が認められたが、3%の患者は血清中にも尿中にも M 蛋白が認められない非分泌型 (nonsecretory) 骨髄腫であった<sup>10</sup>。いったん M 蛋白の定量を行った場合は、以降の検査でも連続して同じ方法を用いて定量することが重要である。

形質細胞による骨髄浸潤を評価する際には、骨髄形質細胞の量的および質的な異常を検出するため、骨髄穿刺と骨髄生検を施行することが推奨される。溶骨性病変の評価としては、全身骨 X 線検査が推奨される。

MM では、形態的には類似しているものの遺伝子および分子レベルでは明確に異なる、いくつかの亜型が確認されている。初診時の骨髄検査としては、骨髄穿刺により採取した形質細胞を用いて、従来の核型分析 (染色体検査) および蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション (FISH) 法による細胞遺伝学的検査を施行すべきである。MM 患者では、転座、欠失、増幅などの特異的な染色体異常が同定されている。

13 番染色体の欠失 [del(13)] は、細胞周期遺伝子の発現を増幅させると考えられており、無イベント生存 (EFS) および全生存 (OS) 期間の短縮を伴うことが報告されている<sup>11</sup>。17p13 (腫瘍抑制遺伝子 p53 の遺伝子座) の欠失は、TP53 のヘテロ接合性の消失 (LOH) につながるため、MM における高リスクの特徴とみなされている<sup>12-14</sup>。

MM におけるその他の高リスク染色体異常は、構造的変化を特徴とする 14q32 に位置する IGH 遺伝子 (免疫グロブリン重鎖をコードする) に

絡む特異的な再構成を含む。14q32 の転座に基づいて、患者のサブグループがいくつか同定されている。そのうち主なものは、t(11;14)(q13;q32)とt(4;14)(p16;q32)とt(14;16)(q32;q23)の3つである。臨床的な観点からは、t(4;14)が最も重要である。この転座を有する患者は予後不良であることが、いくつかの研究によって確認されている<sup>15,16</sup>。

t(14;16)については相反するデータが得られており、予後への影響はみられないとした研究<sup>17</sup>がある一方で、予後に有害な影響を及ぼすとした研究もある<sup>18,19</sup>。11 番染色体と 14 番染色体の転座である t(11;14)には、良好な予後との関連性が報告されている<sup>20,21</sup>。また、1 番染色体の異常も、MM で高頻度にみられる染色体異常の1つである<sup>22</sup>。その場合、短腕は欠失を伴うことが最も多く、長腕は増幅を伴うことが多い<sup>23</sup>。1q21 の増幅は MM の進行リスクを高め、初発例よりも再発例で高頻度に見られる<sup>22,24</sup>。

これらの染色体マーカーに基づく各種リスク群への患者の層別化が行われており、一部の施設においては、予後に関するカウンセリングや治療アプローチの選択および治療順序の決定に利用されている<sup>25,26</sup>。NCCN 多発性骨髄腫委員会の見解に従えば、予後推定を目的とする FISH 用のパネルには、t(4;14)、t(14;16)および 17p13 の欠失、t(11;14)、13 番染色体の欠失、ならびに 1 番染色体の増幅を含めるべきである。これらの情報は、骨髄腫の亜型の判定や予後に応じた治療方針の推奨に役立つ。

細胞遺伝学的な予後マーカーに加え、生物学的因子あるいは遺伝子発現シグネチャー (gene expression signature) が予後判定や合理的な治療決定に利用できる可能性が想定されている<sup>27,28</sup>。遺伝子発現プロファイリング (GEP) のような高性能のゲノム解析ツールの応用により、MM の分子生物学的亜型についての理解がさらに深まってきている<sup>29</sup>。現状で可能な新規の治療アプローチにより、大多数の MM 患者におい

て長期的疾患制御が期待できるようになった。しかしながら、細胞遺伝学的所見や分子生物学的所見により高リスク MM と判定される患者は、現行の治療アプローチでは低リスク MM 患者と同じような恩恵を得ることはできない。GEP は短時間で結果が得られる強力な診断ツールであり、予後についてより多くの情報が得られるため、リスク分類の更なる細分化、治療方針決定の支援、新薬の設計・開発に向けた情報として活用できる可能性がある。GEP については現時点で標準化された検査法がないため、GEP の予後情報を患者管理のためにどのように利用すべきか判断するには、データが不十分である。

一部の症例では、単クローン性の形質細胞の有無を確認し、異常形質細胞の浸潤量をより正確に測定するために、骨髄検体による免疫組織化学検査が有用となる場合があり、また MM の確定診断には、骨髄検体によるフローサイトメトリー検査が有用となりうる。

### 追加の診断検査

NCCN 多発性骨髄腫委員会は、一定の状況下で有用となる追加検査を推奨している。具体的には MRI<sup>30</sup>、CT、PET/CT<sup>31</sup> などがある。活動型骨髄腫は PET で陽性となる<sup>32,33</sup>。PET/CT および MRI は単純 X 線撮影より感度が高く、症状がみられる部分にルーチンの X 線検査では異常が認められない場合に適応となる。最近行われた多変量解析により、初回治療とその後の大量化学療法の前後に施行されたフルオロデオキシグルコース (FDG) PET/CT の持続する陽性所見は、症候性 MM 患者における予後指標となることが示されている<sup>34</sup>。

形質細胞腫の存在を確認するために組織生検が必要になる場合もある。また増殖性の骨髄腫細胞集団の割合を同定するには、plasma cell labeling index (PCLI) が有用となりうる<sup>35</sup>。さらに、アミロイドの有

無を調べるための骨髄および腹壁脂肪組織の染色と、過粘稠度症候群が疑われる場合は血清粘稠度の測定を行うべきである。

厳選した一部の MM 患者では、同種移植 (ドナーからの移植) を行ってもよい。このアプローチでは、骨髄非破壊的な治療を行った後に、ドナー (ヒト白血球抗原 [HLA] 一致同胞が望ましい) から採取した幹細胞 (末梢血または骨髄) を輸注する。その場合は HLA タイピングが必要となる。

MM 患者ではビスホスホネート製剤の投与が考慮されるため、ベースライン時の骨密度測定検査が勧められる。

### 診断カテゴリー

前項で考察したような臨床的所見と検査結果の評価に基づいて、まず MM 患者をくすぶり型 (無症候性) と活動型 (症候性) のいずれかに分類する。これらの定義については、NCCN 多発性骨髄腫ガイドラインの「多発性骨髄腫の定義 (くすぶり型および活動型)」を参照のこと。

IMWG で合意されたくすぶり型 (無症候性) の規準は、M 蛋白濃度が 30g/L 以上、加えて/あるいは骨髄中の形質細胞の比率が 10%以上であって、貧血、腎不全、高カルシウム血症および骨病変のいずれも認められない場合である<sup>36</sup>。

活動型 MM 患者については、Durie-Salmon 病期分類または国際病期分類 (International Staging System : ISS)<sup>37</sup> のいずれかに基づいてさらに分類する。ISS 分類は、容易に測定可能な臨床検査値 (血清  $\beta_2$  ミクログロブリン値と血清アルブミン値) に基づいており、未治療の MM 患者では Durie-Salmon 病期分類よりも適用が容易である。

## 効果判定規準

治療効果の評価は骨髄腫治療の重要な決定因子となる。

IMWG の効果判定規準は、European Group for Blood and Marrow Transplant/ International Bone Marrow Transplant Registry/ Autologous Blood and Bone Marrow Transplant Registry (EBMT/IBMTR/ABMTR) の効果判定規準<sup>38</sup>をベースにして策定され、報告様式の統一を図るべく改訂と改良が加えられている。

最新の IMWG の効果判定規準<sup>39</sup>における完全奏効 (complete response : CR)、sCR、最良部分奏効 (very good partial response : VGPR)、部分奏効 (partial response : PR)、安定 (stable disease : SD) および進行 (progressive disease : PD) の定義は、NCCN 多発性骨髄腫ガイドラインの「多発性骨髄腫の効果判定規準」で概説されている。今後の臨床試験では、この IMWG 統一効果判定規準を使用することが推奨される。

## 孤立性形質細胞腫

孤立性形質細胞腫と推定される患者でも潜在性の病変が発見されることが多いため、孤立性形質細胞腫の診断を確定するには、徹底的な評価により全身性病変の存在を除外する必要がある。孤立性形質細胞腫は、さらに骨性と骨外性に分類される。骨性 (osseous) 形質細胞腫は、骨から発生した形質細胞腫のうち、それ以外に骨髄腫を示唆する所見が認められない場合と定義される。一方、軟部組織から発生した孤立性形質細胞腫は骨外性 (extraosseous) と呼ばれる<sup>40</sup>。1992 年から 2004 年までの SEER データベースの解析により、骨性形質細胞腫の発生率は骨外性形質細胞腫より 40% 高い ( $P < 0.0001$ ) ことが判明している<sup>41</sup>。

## 孤立性形質細胞腫に対する初回治療

孤立性形質細胞腫に対する治療およびフォローアップの様式は、骨性と骨外性と同様である。孤立性形質細胞腫では、放射線療法で非常に高い局所制御が得られる<sup>42-46</sup>。

当 NCCN 委員会では、骨性形質細胞腫の患者に対する初回治療として、病変部 (involved field) に対してまず放射線療法 (45Gy 以上) を実施することを推奨しており、これにより治癒も期待できる。骨外性形質細胞腫に対しては、まず病変部に対する放射線療法 (45Gy 以上)<sup>45</sup>を施行した後、必要に応じて手術<sup>47</sup>を行う。

## 孤立性形質細胞腫のサーベイランス/フォローアップ検査

骨性形質細胞腫と骨外性形質細胞腫のどちらの場合でも、フォローアップおよびサーベイランス検査は血液検査と尿検査から構成される。疾患の感受性を確認するため、M 蛋白測定を継続的かつ頻回に行っていく必要がある。

血液検査としては、血算、血清生化学検査 (クレアチニン、アルブミンおよび補正カルシウム)、血清免疫グロブリン定量、SPEP、SIFE、血清 FLC 測定などを施行する。一定の状況では LDH および  $\beta_2$  ミクログロブリン値の検査が有用となる。

尿検査としては、24 時間尿による総蛋白測定、UPEP、UIFE などを施行する。

臨床的に必要となれば、骨髄穿刺と骨髄生検に加え、MRI、CT、PET/CT を単独または併用で用いる画像診断検査が推奨される。孤立性形質細胞腫患者では、PET により骨髄病変を早期に検出できることがある<sup>33,48</sup>。1 年毎または臨床の必要性に応じて全身骨 X 線検査の実施が推奨される。

病勢の進行が認められた場合は、「初診時検査」の項に記載されている諸検査を再度行って再評価されるべきで、必要であれば全身治療を開始しなければならない。

### くすぶり型（無症候性）骨髄腫

くすぶり型（無症候性）骨髄腫は、症状が全くみられず、かつ臓器障害も認められない段階である<sup>36</sup>。M 蛋白量が少なく、有意な貧血、高カルシウム血症、骨病変のいずれも認められない Durie-Salmon 分類でⅠ期の骨髄腫患者もまた、このカテゴリーに該当すると考えられる。無症候性のくすぶり型 MM 患者は、無治療でも長年にわたり緩慢な経過を示す。

### くすぶり型（無症候性）MM に対する初回治療

Durie-Salmon 分類のⅠ期骨髄腫を含むくすぶり型骨髄腫の患者では、病勢の進行を見るまでに数ヵ月から数年を要することが多いため、初回治療は必要ない。ただし、症候性骨髄腫に転化するリスク<sup>49</sup>は生涯にわたり持続するため、入念なフォローアップを行っていくべきである。

PETHEMA グループが実施した比較的小規模のランダム化第Ⅲ相試験では、活動型 MM への進展リスクが高いくすぶり型骨髄腫患者（n=125）を対象として、レナリドミド+デキサメタゾンによる早期治療で TTP が延長されるか否かが検討された<sup>50</sup>。この試験で高リスク群の定義に用いられた規準は、骨髄中の形質細胞の比率が 10%以上、加えて/あるいは、M 蛋白が IgG 値で 3g/dL 以上、IgA 値で 2g/dL 以上または尿中 Bence Jones 蛋白値で 1g/24 時間を超える場合と定義）を認め、かつ骨髄の形質細胞のうち表現型異常を示すものが 95%以上を占める場合とされた。

中央値 40 ヶ月（範囲：27～57 ヶ月）の追跡時点で、レナリドミド+デキサメタゾンによる治療は、症候性 MM への TTP の中央値を無治療の場合と比較して延長させた（TTP の中央値が治療群では未到達、無治療観察群では 21 ヶ月；ハザード比 [HR] 0.18；95% CI、0.09～0.32； $P<0.001$ ）。この試験で報告された 3 年 OS 割合は、レナリドミド+デキサメタゾン群で高かった（94% vs 80%）（HR 0.31；95% CI、0.10～0.91； $P=0.03$ ）<sup>50</sup>。

当 NCCN 委員会の見解では、この試験で規定された高リスクの規準は、現在ではあまり使用されていない。この試験で採用された規準を適用したところ、活動型骨髄腫患者の一部が高リスクのくすぶり型骨髄腫に分類された。この事実は、治療群と無治療観察群の間で転帰に極めて大きな差がみられたことから明らかである。当 NCCN 委員会は、高リスクのくすぶり型骨髄腫の定義を再検討する必要があると強く考えている。また（この臨床試験で規定されたような）活動型 MM への進展リスクの高いくすぶり型骨髄腫患者全例に対して何らかの骨髄腫治療を開始することは早急すぎるとも考えている。NCCN 多発性骨髄腫委員会は、くすぶり型骨髄腫患者にはまず 3～6 ヶ月毎に経過観察を行っていくことを推奨しており（カテゴリー1 の推奨）、そうでなければ適格なくすぶり型骨髄腫患者を臨床試験に組み入れることを強く推奨する。

### くすぶり型（無症候性）MM のサーベイランス/フォローアップ検査

サーベイランス/フォローアップ検査としては、血算、血清生化学検査（クレアチニン、アルブミン、LDH、補正カルシウムおよび  $\beta_2$  ミクログロブリン）、血清免疫グロブリン定量、SPEP、SIFE、血清 FLC 測定などを施行する。尿検査としては、24 時間尿による総蛋白測定、UPEP、UIFEなどを施行する。



1年毎または臨床的必要性に応じて全身骨 X 線検査の実施が推奨される。臨床的必要性に応じて、骨髄穿刺と骨髄生検に加え、MRI、CT、PET/CT のうち 1 つ以上を用いた画像診断検査が推奨される。活動型骨髄腫では FDG の集積が多くなるため、PET で確実に予見できると考えられ、くすぶり型骨髄腫では FDG の集積が少ないため、PET の結果は一貫して陰性となる<sup>32</sup>。PET ではさらに、活動型骨髄腫の進展範囲の評価、髄外病変の検出、治療効果の評価なども可能である<sup>33,51-53</sup>。

マルチパラメータフローサイトメトリーは、新たに利用可能となった診断ツールで、くすぶり型骨髄腫のフォローアップ/サーベイランス戦略を患者毎に行うのに有用となりうる。この方法で骨髄中の異常細胞を計測することにより、活動型骨髄腫への進展リスクに関する情報が得られる。くすぶり型骨髄腫または MGUS の患者では、骨髄の形質細胞分画中に異常形質細胞が占める比率が高い（95%超）ことは、M 蛋白（IgG 以外）の量および型や血清 FLC 濃度の異常値と同様に、進行リスクを予測する因子であることが示されている<sup>54,55</sup>。NCCN 多発性骨髄腫委員会の見解としては、マルチパラメータフローサイトメトリーで得られる情報は、くすぶり型骨髄腫患者のフォローアップ/サーベイランス計画を検討する際に有用となる可能性がある。ただし、この検査法は標準化されておらず、広く利用可能となっていないため、経験のある検査施設のみで実施することが推奨される。

症候性骨髄腫に進展した場合は、症候性 MM のガイドラインに従って治療を行うべきである。IMWG による進行の定義は、NCCN 多発性骨髄腫ガイドラインの「多発性骨髄腫の効果判定規準」の項に記載されている。

## 活動型（症候性）多発性骨髄腫

### 活動型（症候性）MM に対する初回治療

活動型（症候性）骨髄腫患者では、まず初回治療を行ってから、選択した一部の患者にのみ、続けて自家造血幹細胞移植併用大量化学療法を施行する。ニトロソウレア系薬剤やアルキル化薬などの幹細胞毒性を有する薬剤は幹細胞採取を困難にする可能性があるため、造血幹細胞移植（SCT）の適応となりうる患者に対しては、これらの薬剤（特にメルファラン）を含むレジメンの使用は避けるべきである。このため、活動型 MM 患者の評価における最初のステップの 1 つは、年齢と併存疾患に基づいて造血幹細胞移植併用大量化学療法に対する適格性を判定することである。ただし、高齢と腎機能障害は移植の絶対的禁忌ではないことに注意する必要がある。また、すべての患者に対して診断時に支持療法を考慮することも重要である。例えば、80%の患者に骨病変がみられ、最大 33%に腎機能障害が認められる。骨病変と腎機能障害のほか、高カルシウム血症や過粘稠度症候群、血液凝固/血栓症などの合併症については、適切な補助的治療で対処すべきである（「補助的治療」の項を参照）。治療成績に悪影響を及ぼしうる早期の合併症を回避するため、すべての患者において支持療法に細心の注意を払うことが極めて重要となる。

本ガイドラインの「骨髄腫の治療法」のページには、NCCN 多発性骨髄腫委員会が移植適応例および非適応例に対して推奨している初回治療用レジメンの一覧が掲載されており、さらに維持療法に推奨される薬剤の一覧も掲載されている。このリストは一部の選択されたレジメンを記載したもので、すべてのレジメンを網羅しているわけではない。NCCN 多発性骨髄腫委員会は、それぞれの有効性と毒性のバランスを比較検討した結果に基づき、各レジメンを「望ましいレジメン」と「その他のレジメン」に分類している。様々な初回治療レジメンを検討した研究では、移植適応例および非適応例のどちらについても CR 割合

の改善に重点が置かれてきた。当 NCCN 委員会は、初回治療が 2 サイクル完了した時点で効果判定を行うことが重要であることを指摘している。

レナリドミドは、サリドマイドの強力な誘導体である。レナリドミドとサリドマイドは、どちらも免疫調節作用を有している<sup>56</sup>。サリドマイドまたはレナリドミドを含む治療を受ける患者には、抗凝固薬の予防投与が推奨される。

ボルテゾミブを含むレジメンは、腎不全患者と特定の予後不良の細胞遺伝学的特徴を有する患者で有益となる可能性がある<sup>57</sup>。ボルテゾミブによる治療を受けると、带状疱疹の発生率が高くなることが指摘されている<sup>58-60</sup>。アシクロビルの予防投与により、ボルテゾミブに関連した带状疱疹の発生率を低減することができる<sup>61</sup>。ボルテゾミブでは深部静脈血栓症（DVT）のリスクは低いものの、末梢神経障害および消化管障害のリスクが高まる可能性がある。ボルテゾミブ投与に伴う有害事象は予測可能であり、患者のモニタリングと適切な支持療法で管理できる<sup>62</sup>。

### 移植適応例にとって望ましい初回治療レジメン

#### ボルテゾミブ/デキサメタゾン

ボルテゾミブは、骨髄腫細胞を直接の標的とするほか、腫瘍細胞と骨髄微小環境の相互作用をも標的とするプロテアソーム阻害薬である。ボルテゾミブは内因系と外因系のシグナル伝達経路を標的とするが、デキサメタゾンは内因系の経路のみを標的とする。このように骨髄微小環境に関する理解が深まってきたことで、ボルテゾミブとデキサメタゾンの 2 剤を併用することの理論的根拠が得られている。

IFM 共同研究グループが実施した試験<sup>63</sup>では、移植適応例 482 例が VAD（ビンクリスチン+ドキシソルビシン+デキサメタゾン）単独群（n=121）、VAD+DCEP（デキサメタゾン+シクロホスファミド+エトポ

シド+シスプラチン）地固め療法群（n=121）、ボルテゾミブ+デキサメタゾン群（n=121）およびボルテゾミブ+デキサメタゾン+DCEP 地固め療法群（n=119）の 4 群にランダムに割り付けられ、それぞれの初回治療を受けた。主要エンドポイントは初回治療後の奏効割合とされた。効果判定には、EBMT 規準<sup>38</sup>に near CR（nCR：CR の規準を満たすものの免疫固定法陽性となる場合）<sup>64</sup>と VGPR（血清 M 蛋白質量の低下率 $\geq 90\%$ ；尿中軽鎖 $< 100\text{mg}/24$  時間未満）<sup>9</sup>のカテゴリーを追加した規準が用いられた。ボルテゾミブ+デキサメタゾンによる初回治療後の奏効割合は、ORR（78.5% vs 62.8%）、CR/nCR 割合（14.8% vs 6.4%）および VGPR 以上の割合（37.7% vs 15.1%）のいずれについてもボルテゾミブ+デキサメタゾン群が VAD 群より有意に高かった<sup>63</sup>。観察期間中央値 32.2 カ月の時点で、無増悪生存期間（PFS）の中央値は、ボルテゾミブ+デキサメタゾン群の 36.0 カ月に対して VAD 群で 29.7 カ月と、統計学的に有意ではないものの、ボルテゾミブ+デキサメタゾン群で一定の延長が認められた<sup>63</sup>。初回治療後の地固め療法として DCEP を使用した場合、奏効割合に有意な影響はみられなかった<sup>63</sup>。ISS 分類で III 期の患者と予後不良の細胞遺伝学的異常を認めるなど、高リスク MM 患者においてもボルテゾミブ+デキサメタゾンレジメンは同等に有効であった。報告された重度の有害事象の発生率は両群間で同程度であった。血液毒性および毒性による死亡の発生件数は、VAD 群の方がボルテゾミブ+デキサメタゾン群よりも多かった（7 件 vs 0 件）。寛解導入療法から初回移植後までの末梢神経障害の発生率は、grade 2（20.5% vs 10.5%）および grade 3 または 4（9.2% vs 2.5%）のいずれについても、ボルテゾミブ+デキサメタゾン群の方が VAD 群よりも高かった<sup>63</sup>。

IFM が実施した第 III 相ランダム化試験では、ボルテゾミブ+デキサメタゾンの併用が減量したボルテゾミブ+サリドマイド+デキサメタゾンの併用と比較された<sup>65</sup>。この試験で比較されたボルテゾミブ+デキサメタゾン群において達成された奏効割合は、VAD 群をボルテゾミブ

+デキサメタゾン群を比較した過去の試験<sup>63</sup>で報告された値と一致していた。

t(4;14)または del(17p)のどちらかを有する患者では、EFS と OS が短いことが知られている。t(4;14)または del(17p)のどちらかを有する移植適応のある初発 MM 患者（65 歳未満）を対象とした大規模な症例集積研究において、移植前の初回治療としてボルテゾミブ+デキサメタゾンと VAD が比較されている<sup>57</sup>。その解析結果から、t(4;14)を有する患者ではボルテゾミブによる初回治療により VAD と比較して予後（EFS および OS の両方）が改善されることが明らかになった（それぞれ  $P < 0.001$  および  $P < 0.001$ ）<sup>57</sup>。

以上のデータと NCCN 多発性骨髄腫委員会内の統一されたコンセンサスに基づき、本ガイドラインでは移植適応のある MM 患者に対する初回治療として、ボルテゾミブ+デキサメタゾンをカテゴリー1 の選択肢としている。当 NCCN 委員会は、ボルテゾミブ治療を受ける患者に対して带状疱疹の予防を推奨する。

#### ボルテゾミブ/ドキシソルビシン/デキサメタゾン

II/III 期の初発骨髄腫患者を対象とした第 III 相試験である HOVON-65/GMMG-HD4 試験<sup>66</sup>の最新結果によると、ボルテゾミブ+ドキシソルビシン+デキサメタゾンによる初回治療後の奏効割合は VAD よりも高く、その優れた奏効割合（CR+nCR 割合で 31% vs 15% ;  $P < 0.001$ ）は SCT 施行後も持続され、ORR も有意に高いことが示された。予想外の毒性は確認されず、奏効割合に del(13q)の有無による有意な影響は認められなかった。ボルテゾミブによる維持療法で奏効割合が改善した（34% vs 49% ;  $P < 0.001$ ）<sup>66</sup>。中央値 41 カ月の追跡時点での PFS は、ボルテゾミブ+ドキシソルビシン+デキサメタゾンによる初回治療後に SCT とボルテゾミブによる維持療法を受けた患者群で 35 カ月、VAD による初回治療後に SCT とサリドマイドによる維持療法を受けた患者

群で 28 カ月であった。ボルテゾミブ+ドキシソルビシン+デキサメタゾンによる初回治療を受けた患者では、PFS が有意に良好であった（HR 0.75 ; 95% CI, 0.62~0.90 ;  $P = 0.002$ ）<sup>66</sup>。OS についてもボルテゾミブ+ドキシソルビシン+デキサメタゾン群の方が良好であった（HR 0.77 ; 95% CI, 0.60~1.00 ;  $P = 0.049$ ）。クレアチニン値が 2mg/dL を超える高リスク患者では、ボルテゾミブにより PFS 中央値が 13 カ月から 30 カ月まで有意に改善し（HR 0.45 ; 95% CI, 0.26~0.78 ;  $P = 0.004$ ）、さらに OS 中央値も 21 カ月から 54 カ月まで有意に改善した（HR 0.33 ; 95% CI, 0.16~0.65 ;  $P < 0.001$ ）。ボルテゾミブの PFS の延長に関する有益性は、17p13 欠失を有する患者でも観察された<sup>66</sup>。ボルテゾミブを含むレジメンによる治療を受けた患者では、grade 2~4 の末梢神経障害の発生率が VAD 群のそれより高かった（40% vs 18%）。さらに、新たな出現した grade 3 または 4 の末梢神経障害の頻度は、サリドマイドによる維持療法を受けた患者群で 8%、ボルテゾミブによる維持療法を受けた患者群で 5%であった<sup>66</sup>。

この HOVON-65/GMMG-HD4 試験のデータと NCCN 多発性骨髄腫委員会内の統一コンセンサスに基づき、本ガイドラインでは移植適応のある MM 患者に対する初回治療として、ボルテゾミブ+ドキシソルビシン+デキサメタゾンをカテゴリー1 の選択肢としている。

#### ボルテゾミブ/サリドマイド/デキサメタゾン

サリドマイドは、骨髄腫細胞の微小環境における複数の標的を攻撃し、アポトーシス誘導や血管新生およびサイトカイン回路の阻害などの様々な作用を発揮する。GIMEMA Italian Multiple Myeloma Network が報告した第 III 相試験では、初回治療としてボルテゾミブ+サリドマイド+デキサメタゾン（n=241）対サリドマイド+デキサメタゾン（n=239）による初回治療に続いて大量メルファラン療法によるタンDEM 自家移植を施行し、さらに初回治療と同じレジメンを用いた地固め療法を施行する治療法が比較された<sup>67</sup>。サリドマイド+デキサメタゾン

にボルテゾミブを追加することで、初回治療後の ORR が有意に改善した。初回治療後に CR/nCR が得られた患者は、ボルテゾミブ+サリドマイド+デキサメタゾン群で 73 例 (31% ; 95% CI 25.0~36.8)、サリドマイド+デキサメタゾン群で 27 例 (11% ; 95% CI 7.3~15.4) であった<sup>67</sup>。CR/nCR および VGPR 以上の割合がサリドマイド+デキサメタゾン群よりボルテゾミブ+サリドマイド+デキサメタゾン群で有意に高いという傾向は、初回および 2 回目の自家 SCT 後にも、その後の地固め療法後にも継続して認められた<sup>67</sup>。ボルテゾミブを含むレジメンによる治療を受けた患者では、grade 3/4 の末梢神経障害が認められた。

単一施設の後方視的解析<sup>68</sup>によるデータも、GIMEMA 試験の中間解析データと同様であった。この解析結果によると、ボルテゾミブ+サリドマイド+デキサメタゾンによる初回治療後の ORR は 94%であった (34 例中 32 例で何らかの奏効が得られ、VGPR 以上の割合は 56%以上)<sup>68</sup>。

Spanish Myeloma Group による第 III 相ランダム化試験 (PETHEMA/GEM)<sup>69</sup>においても、ボルテゾミブ+サリドマイド+デキサメタゾンによる初回治療での CR 割合が全体 (35% vs 14%、 $P=0.001$ ) で見ても細胞遺伝学的に高リスクの集団 (35% vs 0%、 $P=0.002$ ) で見ても有意に高いという結果が示された。ボルテゾミブ+サリドマイド+デキサメタゾンによる初回治療を受けた患者では、自家 SCT 後の CR 割合もサリドマイド+デキサメタゾン群より有意に高い水準を維持していた (46% vs 24%)<sup>69</sup>。

以上のデータと NCCN 多発性骨髄腫委員会内の統一コンセンサスに基づき、ボルテゾミブ+サリドマイド+デキサメタゾンの併用を移植適応のある MM 患者に対する初回治療におけるカテゴリー1 の選択肢としている。

#### シクロホスファミド/ボルテゾミブ/デキサメタゾン

初発 MM 患者 (n=495) を対象とした 3 つの第 II 相試験により得られたデータから、シクロホスファミド+ボルテゾミブ+デキサメタゾン (CyBorD) による初回治療で高い奏効割合が得られることが実証された<sup>70-72</sup>。Reeder らが米国とカナダで実施した試験では、CyBorD による初回治療後の ORR は 88%、VGPR 以上の割合は 61%、CR/nCR 割合は 39%であった<sup>70</sup>。移植が行われた患者では、初回治療後に達成された奏効の深さが移植後も持続していた (CR/nCR 割合 70%、VGPR 以上の割合 74%)<sup>70</sup>。

ドイツの DSMM XIa 試験の解析でも、CyBorD による初回治療で高い奏効割合が認められた (ORR 84%、PR 割合 74%、CR 割合 10%)。予後不良の細胞遺伝学的所見を認めた患者でも高い奏効割合が認められている<sup>71</sup>。

第 II 相試験である EVOLUTION 試験の最新結果によると、CyBorD による初回治療で、ORR が 75% (CR 割合が 22%、VGPR 以上の割合が 41%)、1 年 PFS 割合は 93%であった<sup>72</sup>。

以上の 3 つの第 II 相試験から得られたデータに基づき、NCCN 多発性骨髄腫委員会は、現時点でシクロホスファミド+ボルテゾミブ+デキサメタゾンの併用を移植適応例での初回治療の選択肢の一覧にカテゴリー2A の推奨として加えている。

ボルテゾミブの週 2 回投与では、毒性による治療の延期または中止のために有効性が制限される可能性がある。そこで Reeder らは、ボルテゾミブの用法を週 1 回投与に変更した<sup>73</sup>。その試験では、ボルテゾミブの週 1 回投与を受けた患者群でも週 2 回投与を受けた患者群と同程度の奏効割合が得られた (ORR 93% vs 88%、VGPR 以上 60% vs 61%)。さらに、grade 3/4 の有害事象 (37%/3% vs 48%/12%) が少なかったことも確認された。この変更後の投与スケジュールでは、

ボルテゾミブおよびデキサメタゾンの減量が必要となる事例が少なかったうえ、1 サイクル当たりのボルテゾミブの総用量は週 1 回投与の方が週 2 回投与より多かった (6.0mg/m<sup>2</sup> vs 5.2mg/m<sup>2</sup>) にもかかわらず、神経障害の発生率は両コホートとも同程度であった<sup>73</sup>。

#### レナリドミド/デキサメタゾン

レナリドミドは強力なサリドマイド誘導体である。サリドマイドと同様に、レナリドミドも骨髄腫細胞の微小環境において複数の標的を攻撃し、アポトーシス誘導や血管新生およびサイトカイン回路の阻害などの様々な作用を発揮する。レナリドミドは、再発・難治性 MM の治療にデキサメタゾンとの併用で米国食品医薬品局 (FDA) の承認を受けている (「救療療法」の項で更に考察している)。レナリドミド+デキサメタゾンの併用は、初回治療としても検討されている。SWOG による第 III 相ランダム化対照試験 (S0232 試験) では、初発 MM 患者を対象としてデキサメタゾン単剤とレナリドミド+デキサメタゾンの併用が比較された<sup>74</sup>。この試験は中間解析時点で中止され、デキサメタゾン単剤群の患者はレナリドミド+デキサメタゾンへの切替えが認められた。SWOG のデータ安全性モニタリング委員会は、ECOG の第 III 相試験である E4A03 試験の結果<sup>75,76</sup>に基づき、登録を永久に停止するよう勧告した。SWOG の試験が中止された時点、すなわち試験開始から 1 年後の時点で、レナリドミド+デキサメタゾン併用群の CR 割合はデキサメタゾン単剤群より良好であった (22.1% vs 3.8%)<sup>74</sup>。

最近報告された非盲検試験では、初発 MM 患者 445 例が高用量レジメンと低用量レジメンにランダムに割り付けられた。奏効割合は高用量デキサメタゾン群の方が良好であった。高用量群では 214 例中 169 例 (79%)、低用量群では 205 例中 142 例 (68%) が 4 サイクルまでに CR または PR と判定された<sup>77</sup>。しかしながら、これらの高い奏効割合をもってしても、デキサメタゾンの低用量群と比べて TTP、PFS、OS で見た優位性にはつながらなかった。この試験は 1 年後に中止された。

低用量群の OS 割合が有意に高かったため、高用量群の患者には低用量群へのクロスオーバーが認められた。1 年時点での中間解析では、OS 割合がデキサメタゾン低用量群で 96%、高用量群で 87% ( $P=0.0002$ )、さらに 2 年 OS はそれぞれ 87% および 75% という結果であった。

デキサメタゾン高用量群の OS が劣った原因については、毒性による死亡の増加が関係していたものと考えられる。最初の 4 カ月間に grade 3 以上の毒性が認められた患者の割合は、高用量群で 52%、低用量群で 35% であり、具体的な事象としては DVT (26% vs 12%)、肺炎を含む感染症 (16% vs 9%)、倦怠感 (15% vs 9%) などがみられた。初回治療 4 サイクル後に自家 SCT を受けた患者における 3 年 OS 割合は、いずれの用量でも 92% であり、レナリドミド+デキサメタゾンの併用が SCT 前の初回治療として妥当な選択肢であることが示唆される。

レナリドミド+デキサメタゾン (n=228) またはサリドマイド+デキサメタゾン (n=183) のいずれかのレジメンによる併用療法を受けた初発 MM 患者 411 例を対象とする後方視的解析が、Mayo Clinic で実施された<sup>78</sup>。Matched pair 解析において、両群間で年齢、性別、移植状況、デキサメタゾン用量に差はなかった。レナリドミド+デキサメタゾンの併用群で PR 以上の効果が得られた患者の割合は 80.3% で、サリドマイド+デキサメタゾンの併用群では 61.2% であり、VGPR 割合はそれぞれ 34.2% と 12.0% であった。レナリドミド+デキサメタゾン併用群では、TTP (中央値 : 27.4 カ月 vs 17.2 カ月、 $P=0.019$ )、PFS (中央値 : 26.7 カ月 vs 17.1 カ月、 $P=0.036$ ) および OS (中央値 : 未到達 vs 57.2 カ月、 $P=0.018$ ) の延長が認められた<sup>78</sup>。Grade 3 または 4 の有害事象が認められた患者の割合 (57.5% vs 54.6%、 $P=0.568$ ) は両群とも同程度であった。レナリドミド+デキサメタゾン併用群でみられた Grade 3 または 4 の有害事象は血液毒性で、主に好中球減少症 (14.6% vs 0.6%、 $P<0.001$ ) であったが、サリドマイド+デキサメ

ゾン併用群で最も多くみられた有害事象は、静脈血栓塞栓症（VTE）（15.3% vs 9.2%、 $P=0.058$ ）と末梢神経障害（10.4% vs 0.9%、 $P<0.001$ ）であった。このメタアナリシスの結果に基づくと、レナリドミド+デキサメタゾンの忍容性は良好であり、有効性もサリドマイド+デキサメタゾンより高いようである<sup>78</sup>。しかしながら、以上の結果を確認するため、ランダム化試験による前方視的検討を行う必要がある。

DVT の発生率は、レナリドミドの単剤または低用量デキサメタゾンとの併用では低いが、高用量デキサメタゾンと併用した場合にはリスクが上昇する。最近の報告によると、レナリドミド+高用量デキサメタゾンによる治療を受けて VTE を発症した患者に、OS または TTP の短縮は認められなかった<sup>79</sup>。この治療法を受ける患者に対しては、抗凝固薬の予防投与が推奨される<sup>62,80</sup>。

レナリドミドによる治療期間が長くなると、CD34 陽性細胞の採取量が減少することが報告されている<sup>81,82</sup>。IMWG のガイドラインでは、レナリドミド+デキサメタゾンによる治療を施行する患者には最初の 4 サイクルの間に幹細胞を採取するよう勧告している<sup>83</sup>。

NCCN 多発性骨髄腫委員会は、レナリドミドによる初回治療では早い段階で末梢血幹細胞を採取するよう推奨する。本 NCCN ガイドラインでは、レナリドミド+デキサメタゾンの併用を初回治療におけるカテゴリー1 の選択肢としている。NCCN 多発性骨髄腫委員会は、この治療法を受ける患者に対して適切な血栓予防を推奨する。

#### ボルテゾミブ/レナリドミド/デキサメタゾン

第 I/II 相試験の結果から、初発 MM 患者に対するボルテゾミブ+レナリドミド+デキサメタゾンの併用による初回治療は、有効で忍容性も良好であることが示されている<sup>84</sup>。奏効割合は 100%で、VGPR 以上の割合が 74%、CR/nCR 割合が 52%である。このように深く高い奏効割合が観察されたことから、移植適応のある初発 MM 患者を対象として、こ

のレジメンを大量メルファラン療法+造血幹細胞移植との併用下または非併用下で評価するランダム化試験が現在実施されている。

ボルテゾミブ+レナリドミド+デキサメタゾンの併用療法による初回治療の有益性は、ともに第 II 相試験である IFM2008 試験<sup>85,86</sup> と EVOLUTION 試験<sup>72</sup> の結果でも確認されている。IFM2008 試験では、初回治療後の ORR が 97%（sCR 13%、CR 16%、VGPR 以上 54%）であった<sup>85</sup>。EVOLUTION 試験は、ランダム化多施設共同試験として計画され、ボルテゾミブ+シクロホスファミド+レナリドミド+デキサメタゾン、ボルテゾミブ+レナリドミド+デキサメタゾンおよびシクロホスファミド+ボルテゾミブ+デキサメタゾンの 3 レジメンについて、忍容性および有効性が検討された。ボルテゾミブ+レナリドミド+デキサメタゾン群では、初回治療後にボルテゾミブによる維持療法（1 サイクル当たり 6 週間）を 4 サイクル完了した時点での ORR が 85%（VGPR 以上 51%、CR 24%）となり、1 年 PFS 割合は 83%であった<sup>72</sup>。

NCCN 多発性骨髄腫委員会は、移植適応のある MM 患者に対する初回治療におけるカテゴリー2A の選択肢にボルテゾミブ+レナリドミド+デキサメタゾンの併用を加えている。

#### 移植適応例に対するその他の初回治療レジメン

##### サリドマイド/デキサメタゾン

Rajkumar らは、初発 MM 患者 207 例をサリドマイド+デキサメタゾン併用群またはデキサメタゾン単剤群に割り付けたランダム化試験の結果を報告している<sup>87</sup>。併用群における奏効割合は、デキサメタゾン単剤群のそれと比べて有意に高かった（63% vs 41%）。後の移植のための幹細胞採取も問題なく行われた。しかしながら、サリドマイドに関連する毒性が増加し、特に DVT の増加が著しかったことから、サリドマイド+デキサメタゾンによる治療を行う場合は、抗凝固薬の予防投与

が推奨される<sup>80</sup>。サリドマイドによるその他の副作用としては、発疹、消化管障害、末梢神経障害、傾眠などが認められた<sup>62</sup>。サリドマイドを使用する場合は、症例毎に検討が必要であり、サリドマイド+デキサメタゾンの併用療法で得られる高い奏効割合は副作用も増加することを考慮しなければならない。

本 NCCN ガイドラインでは、サリドマイド+デキサメタゾンによる初回治療をカテゴリー2B の推奨としている。NCCN 多発性骨髄腫委員会 は、この治療法を受ける患者に対して適切な血栓予防を推奨する。

#### デキサメタゾン単剤

厳選された患者集団（例えば、腎不全、高カルシウム血症、放射線療法を要する脊髄障害、血球減少症などがみられる患者）では、デキサメタゾン単剤療法が短期の初回治療として選択肢となりうる。

本 NCCN ガイドラインでは、デキサメタゾン単剤での初回治療をカテゴリー2B の推奨としている。

#### リポソーマル・ドキシソルビシン/ビンクリスチン/デキサメタゾン

ある非劣性試験において、活動型の初発 MM 患者 (n=192) がペグリポソーマル・ドキシソルビシン (PLD) +ビンクリスチン+デキサメタゾン (DVD) レジメンと VAD レジメンのいずれかにランダムに割り付けられた<sup>88</sup>。主要エンドポイントは奏効割合および毒性とされた。客観的奏効割合、PFS および OS は両群とも同程度であった。しかしながら、PLD を使用した DVD 群は、VAD 群と比べて毒性が少なかった<sup>88</sup>。この試験のデータと最近実施された別の試験で得られたデータから、新規薬剤併用を含む寛解導入レジメンによって大半の患者で奏効が得られることから、VAD レジメンはもはや推奨すべきでないことが示唆される。

本 NCCN ガイドラインでは、初回治療における DVD レジメンをカテゴリー2B の推奨としている。

#### Carfilzomib/レナリドミド/デキサメタゾン

Carfilzomib は、プロテアソームに対して高い選択性をもって不可逆的に結合する第二世代のプロテアソーム阻害薬である。Carfilzomib は静脈内に投与する。Carfilzomib の前臨床試験において、*in vitro* では神経変性が認められず<sup>89</sup>、動物試験では神経毒性が少なかった<sup>90</sup>。Carfilzomib については、再発・難治性 MM 患者において抗骨髄腫活性が実証されており、長期投与時で神経障害が限定的など、忍容性プロファイルも許容できるものとなっている<sup>91-93</sup>。

MM 患者に対する初回治療として、carfilzomib をレナリドミド+デキサメタゾンと併用した場合の安全性および有効性が 2 つの単群試験で検討されている。1 つ目は多施設共同第 I/II 相試験で、初発 MM 患者を対象として carfilzomib+レナリドミド+デキサメタゾンの併用が検討された<sup>94</sup>。この試験では、53 例の患者に対し、28 日間を 1 サイクルとして carfilzomib (20、27 または 36mg/m<sup>2</sup> を第 8 サイクルまでは 1、2、8、9、15、16 日目に、それ以降のサイクルは 1、2、15、16 日目に投与) がレナリドミド (25mg/日を 1~21 日目に投与) およびデキサメタゾン (第 1~4 サイクルでは 40mg を週 1 回、第 5~8 サイクルでは 20mg を週 1 回投与) との併用で投与された。8 サイクルの終了後には、隔週 (28 日サイクルの 1、2 日目と 15、16 日目に投与) での投与が 8 サイクル行われた。24 サイクルの終了後には、試験の枠外でレナリドミド単剤による維持療法が推奨された。中央値で 12 サイクルの治療後には、62%の患者で nCR 以上、42%で sCR が得られた。8 サイクル以上の治療を完了した 36 例の患者では、78%で nCR 以上、61%で sCR が得られた。中央値で 13 カ月の追跡により、2 年 PFS 割合は 92%と推定された。10%以上の患者に認められた最も高頻度の grade 3 および 4 の

毒性は、低リン血症（25%）、高血糖（23%）、貧血（21%）、血小板減少症（17%）および好中球減少症（17%）であった。末梢神経障害は grade 1/2 と限定的であった（23%）<sup>94</sup>。

2 件目の第 I/II 相試験でも、初発 MM 患者を対象として上記と同じレジメン（carfilzomib とレナリドミド+デキサメタゾンの併用）が検討された。この試験で採用された用法では、carfilzomib 20 または 36mg/m<sup>2</sup>（第 1 サイクルの 1、2 日目のみ 20mg/m<sup>2</sup>）を 1、2、8、9、15、16 日目に、レナリドミド 25mg/日を 1~21 日目に投与し、デキサメタゾンを第 1~4 サイクルは 20mg で第 1、2、8、9、15、16、22、23 日目に、第 5~8 サイクルは減量した 10mg で投与した（1 サイクルは 28 日間）。8 サイクルの終了後には、レナリドミド 10mg/日のみを 1~21 日目に投与する治療が 12 サイクル施行された<sup>95</sup>。この試験に登録された患者 18 例のうち 15 例について毒性および治療効果が検討された。sCR が得られるまでの期間の中央値は 4.5 サイクルであった。5 サイクルの治療後に nCR または sCR が得られた 4 例に対してフローサイトメトリーによる評価が行われ、全例の微小残存病変（MRD）は陰性であった。10%以上の患者に認められた Grade 3 および 4 の毒性は、リンパ球減少症（60%）、肝機能検査値上昇（20%）、倦怠感（15%）、発疹/掻痒（15%）、呼吸困難（10%）および心不全（10%）であった。この試験で認められた末梢神経障害は、grade 1/2 までに限定されていた<sup>95</sup>。

以上のデータに基づき、当 NCCN 委員会は、移植適応のある MM 患者に対する初回治療におけるカテゴリ-2A の選択肢に carfilzomib+レナリドミド+デキサメタゾンの併用を加えている。

### 移植非適応例にとって望ましい初回治療レジメン

前述の移植適応例に対するレジメンの多くは、移植非適応例にとっても選択肢である。メルファランを含むレジメンは、幹細胞に毒性があるため、移植非適応例のみの選択肢である。

### メルファラン/prednisone/サリドマイド

1960 年以降、メルファラン+prednisone（MP）が MM に対する標準治療とされてきた。臨床試験のレビューでは、MP 療法による奏効割合は 60%で、奏効持続期間は 18 ヶ月、OS は 24~36 ヶ月と報告されている<sup>96</sup>。Palumbo らはメルファラン+prednisone にサリドマイドを併用するレジメン（MPT）を最初に検討し、MP の 7.2%に対して 27.9%の nCR/CR 割合が得られたことを報告した<sup>97</sup>。最新の解析では、中央値 38.1 ヶ月の追跡時点での PFS 中央値が MPT 群で 21.8 ヶ月、MP 群で 14.5 ヶ月（ $P=0.004$ ）という結果であった。OS 中央値は MPT 群で 45.0 ヶ月、MP 群で 47.6 ヶ月（ $P=0.79$ ）であった<sup>98</sup>。

その後、いくつかの第 III 相試験が実施され、MPT では MP と比べて ORR（57~76% vs 31~48%）が有意に高く、CR または VGPR の割合（7~15.5%）も高かったことが報告されている<sup>99-103</sup>。MPT 療法を受けた患者での延命効果を報告した試験は IFM 試験<sup>99,100</sup>のみであるため、MPT の生存期間に及ぼす恩恵については明らかではない。

第 III 相試験である IFM01-01 試験では、高齢（75 歳以上）の初発 MM 患者 232 例を対象として、標準療法である MP と MPT が比較された<sup>100</sup>。中央値で 47.5 ヶ月の追跡時点で、OS 中央値は MPT 群（44.0 ヶ月；95% CI、33.4~58.7）の方が MP 群（29.1 ヶ月；95% CI、26.4~34.9）より有意に長かった（HR 0.68 で MPT が良好； $P=0.028$ ）。PFS 中央値も MPT 群の方が MP 群より有意に延長した（24.1 ヶ月；



95% CI、19.4～29.0 vs 18.5 カ月；95% CI、14.6～21.3；HR 0.62 で MPT 群が良好； $P=0.001$ )<sup>100</sup>。

HOVON グループが実施した第 III 相試験<sup>103</sup>では、高齢の初発 MM 患者 333 例を対象として、標準療法である MP と MPT が比較された。MPT 群の奏効割合は MP 群に比べて有意に高く、前述のフランスとイタリアの試験で確認された奏効割合と同程度であった。MPT 群の ORR (CR+VGPR+PR) は 66%で、MP 群では 45%であった。無効または進行と判定された患者の割合は、MP 群で 55%、MPT 群で 34%であった。EFS は MPT 群で 13 カ月、MP 群で 9 カ月であり、OS は MPT 群で 40 カ月、MP 群で 31 カ月であった<sup>103</sup>。以上の試験間の比較については、患者集団、治療期間、維持療法レジメンに違いがあるため困難である。

メタアナリシスにより、高齢で移植非適応の初発 MM 患者では、MPT によって奏効割合および PFS が MP と比較して有意に改善し、OS にも改善傾向がみられることが実証されている<sup>104</sup>。

以上のすべての試験で一貫して有意に高い ORR が認められていることから、当 NCCN 委員会は、移植非適応例に対する初回治療におけるカテゴリー1 の選択肢に MPT 療法を加えている。当委員会はまた、サリドマイドを含む治療法には DVT の有意なリスクがあるため、MPT による治療を受ける患者には血栓予防を強く推奨している。

#### メルファラン/prednisone/ボルテゾミブ

MP にボルテゾミブを追加したレジメン (MPB) は、大規模な第 III 相国際共同ランダム化試験である VISTA (Velcade as Initial Standard Therapy in Multiple Myeloma) 試験で検討された<sup>105</sup>。この試験では、65 歳以上または移植非適応の 65 歳未満の初発 MM 患者を対象として、MP (n=338) と MPB (n=344) が比較された。この MPB レジメンは良好な忍容性を示した。ボルテゾミブの追加により、CR 割合の上昇とともに、TTP、PFS、OS および次治療までの期間 (TNT/TTNT) の有

意な延長が認められた。重要な点として、ボルテゾミブを含むレジメンの有効性に対して、予後不良の細胞遺伝学的所見、高齢および腎機能による影響は認められなかった。

第 III 相試験である VISTA 試験の最終解析によると、中央値で 60.1 カ月 (範囲：0～74 カ月) の追跡時点で、MPB では MP と比べて死亡リスクが 31%低下することが示された (HR 0.695； $P<0.001$ )<sup>106</sup>。OS 中央値は MPB 群で 56.4 カ月、MP 群で 43.1 カ月と報告され、5 年 OS 割合は MPB 群で 46.0%、MP 群で 34.4%であった<sup>106</sup>。細胞遺伝学的所見により高リスクと判定された少数のサブグループでは、OS についてボルテゾミブの使用による有益性は認められなかった。この試験では他にも、ボルテゾミブを含む治療後に再発した患者は後続の治療に対して抵抗性とはならず、免疫調節薬を含むレジメンで救援可能という興味深い知見も得られている。後続の治療を受けた患者における治療開始後からの生存期間は、MPB 療法後 (中央値で 28.1 カ月) でも MP 療法後 (中央値で 26.8 カ月；HR 0.914) でも同程度であった。以上の知見から、ボルテゾミブを含む治療法は救援療法のために温存しておくのではなく、一次治療として使用する戦略が支持される。さらに、MPB では MP と比べて二次がんのリスク増大は確認されなかった<sup>106</sup>。造血器腫瘍と固形腫瘍の発生率は、両群間で同程度であり、米国における同一年齢層の一般集団に発生するすべての悪性腫瘍の背景発生率と一致していた<sup>106</sup>。

MPT と MPB を直接比較したランダム化試験は実施されていないが、複数の第 III 相試験を対象としたメタアナリシスによると、MPB では MPT よりも良好な奏効割合が期待できることが示されている<sup>107</sup>。MP、MPT、MPB の各レジメンで既に得られているデータを比較した解析によると、この 3 つのレジメンのうち MPB が ORR に関して最も有効である確率は 81%であり、CR に関しても最も有効である確率は 99%以上であることが示された<sup>107</sup>。

移植非適応例に対する MPB が MPT より有利な点として、奏効が速く得られることと、CR 割合が高いことが挙げられ、生存期間も改善される<sup>108</sup>。ただし、MPB と MPT の両レジメン間で OS および PFS に差は認められなかった。VISTA 試験の結果に基づき、現時点で MPB レジメンを、移植非適応 MM 患者に対する初回治療において NCCN の定めるカテゴリー1 の選択肢としている。

#### レナリドミド/低用量デキサメタゾン

移植非適応例を対象とした SWOG の S0232 試験<sup>74</sup> および高齢患者を対象とした ECOG の E4A03 試験<sup>75</sup> の結果から、レナリドミド+低用量デキサメタゾンは良好な忍容性を示し、これらの患者集団にとって有効なレジメンであることが示されている。ECOG E4A03 試験では、レナリドミド+低用量デキサメタゾン群の OS 割合はレナリドミド+高用量デキサメタゾン群と比べて有意に高かった（「移植適応例にとって望ましい初回治療レジメン」の項でも考察されている）<sup>77</sup>。高用量デキサメタゾンにおける生存割合で見られた不良な転帰は、65 歳以上の患者で最も顕著に認められた。移植を選択しなかった患者における 2 年 OS 割合はレナリドミド+低用量デキサメタゾン群で 91%であった<sup>77</sup>。

NCCN 多発性骨髄腫委員会は、レナリドミド+低用量デキサメタゾンの併用を移植非適応 MM 患者に対するカテゴリー1 の選択肢とみなしている。当委員会はまた、この治療を受ける患者に対して適切な血栓予防を推奨する。

#### ボルテゾミブ/デキサメタゾン

米国の地域ベースの第 IIIb 相多施設共同ランダム化非盲検試験である UPFRONT 試験<sup>109</sup> では、SCT 非適応の高齢初発 MM 患者を対象として、高い効果が見込めるボルテゾミブを含む 3 つのレジメンについて、安全性および有効性が比較された。測定可能病変を有する症候性 MM 患

者が、ボルテゾミブ+デキサメタゾン (n=168)、ボルテゾミブ+サリドマイド+デキサメタゾン (n=167) または MPB (n=167) による寛解導入療法の施行後にボルテゾミブによる維持療法へ移行する 3 群に (1:1:1 の比で) ランダムに割り付けられた。主要エンドポイントは PFS、副次エンドポイントは ORR、CR/nCR 割合、VGPR 割合、OS、安全性などであった。3 つの寛解導入療法レジメンのすべてに実質的効果がみられ、治療期間中の ORR はそれぞれ 73% (ボルテゾミブ+デキサメタゾン)、80% (ボルテゾミブ+サリドマイド+デキサメタゾン) および 69% (MPB) であった<sup>109</sup>。観察期間中央値 21.8 カ月の時点で、治療群間の PFS に有意差は認められなかった<sup>109</sup>。CR 割合と VGPR 以上の奏効を含む奏効割合は、ボルテゾミブによる維持療法後に改善したが、それに伴う末梢神経障害の発生率増加はみられなかった。

NCCN 多発性骨髄腫委員会は、ボルテゾミブ+デキサメタゾンの併用を移植非適応の MM 患者に対する初回治療におけるカテゴリー2A の選択肢として加えている。

#### 移植非適応例に対するその他の初回治療レジメン

MPT および MPB レジメンは、いずれも MP より良好な奏効割合が得られることが報告されている。しかしながら、新薬を入手できない患者では、現在も MP が有用となる場合がある。NCCN 多発性骨髄腫委員会の見解では、MP はカテゴリー2A の推奨である。SCT 非適応例に対して NCCN が定めたカテゴリー2B の選択肢としては、他にサリドマイド+デキサメタゾン、デキサメタゾン単剤、DVD、VAD などがある。

#### 移植適応および非適応例に対する初回治療後のフォローアップ

初回治療開始後には、臨床検査、全身骨 X 線検査および骨髄穿刺と骨髄生検による再評価 (2 サイクル後) を行い、治療効果や初回治療後の進行の有無を判定することが推奨される。移植を受ける可能性がある患

者では、幹細胞採取を行い、タンデム移植や救援療法としての 2 回目の移植を想定して、2 回分の移植に十分な量の幹細胞を採取する必要がある。あるいは、最良効果が得られるまで初回治療を継続することを考慮してもよい。最大効果が得られた後の初回治療の至適継続期間は不明であるが、最大効果が得られた後は、維持療法（「維持療法」の項を参照）または無治療経過観察が考慮される。

## 造血幹細胞移植（SCT）

### はじめに

移植適応のある初発 MM 患者の治療計画において、造血幹細胞移植併用大量化学療法が非常に重要な要素である。SCT の種類としては、単回の自家 SCT、タンデム SCT（1 回目から 6 ヶ月以内に 2 回目の大量化学療法と SCT を計画するもの）、あるいは同種 SCT が考えられる。同種 SCT は骨髄破壊的または骨髄非破壊的前処置に続いて実施される。骨髄非破壊的前処置による移植は「ミニ移植」とも呼ばれ、同種免疫による移植片対骨髄腫効果を保持したまま、同種移植による毒性を軽減する手段として研究されてきた<sup>110,111</sup>。自家 SCT に続いて同種 SCT を施行することも可能である。

NCCN 多発性骨髄腫ガイドラインでは、臨床状況に応じてあらゆる種類の SCT が適切であることを指摘しており、それぞれの適応については以下に考察していく。しかしながら、一般に、大量化学療法を施行する患者は肝臓、腎臓、肺、心臓が十分な機能を保持していなければならない。自家移植に関する初期の研究では、前処置レジメンには全身照射（TBI）が含まれていた。最近では、化学療法のみによる前処置レジメンで TBI と同等の有効性があり、毒性は TBI より少ないことが報告されている。そのため現在では TBI レジメンは使用されていないが<sup>112</sup>、最近では、標的以外の臓器に対する毒性を抑えながら骨髄全体に

照射することを目的とする毒性の低い新たな放射線照射技術が考案されており、臨床試験での評価が成されている<sup>113</sup>。

### 自家造血幹細胞移植

自家 SCT は、その奏効割合の高さから、適応のある患者に対しては、現在のところ初回治療後の標準治療となっている。1996 年に自家 SCT に関する最初のランダム化試験の結果がフランスから報告され、同様の患者が従来の治療を受けた場合と比較して、自家 SCT では有意に奏効割合が高く、OS および EFS に統計学的に有意な延長がみられることが明らかにされた<sup>114</sup>。2003 年には、大量化学療法と通常量化学療法を比較した 2 つ目の試験の結果が報告され、CR 割合の上昇と OS の延長（大量化学療法群で 54 ヶ月、通常量化学療法群で 42 ヶ月）が示された<sup>115</sup>。この有益性は、高リスク患者でより顕著に認められた。Barlogie らは米国の試験結果を報告しており、この試験では 510 例の患者が自家造血幹細胞移植併用大量化学療法群または通常量化学療法群の 2 群にランダムに割り付けられた<sup>116</sup>。中央値で 76 ヶ月の追跡により、奏効割合、PFS、OS について両群間に差は認められなかった。このように相反する結果が得られた理由は明らかでないが、米国とフランスの各試験で採用された大量化学療法および従来の化学療法のレジメン間の差異が関係していた可能性がある。例えば、米国の試験では大量化学療法レジメンの一部として TBI が含まれている；後に TBI の併用は大量メルファラン療法単独に劣ることが明らかになっている<sup>112</sup>。

その他に、55～65 歳の患者 190 例を通常量化学療法と大量化学療法のいずれかにランダムに割り付けた試験がある<sup>117</sup>。この試験は比較的高齢の患者を対象とする特別なデザインとなっており、他の試験では被験者の年齢中央値が 54～57 歳であるのに対し、この試験では 61 歳であった。120 ヶ月間の追跡の結果、大量化学療法群で EFS の改善傾向

( $P=0.07$ ) がみられたものの、OS には有意差が認められなかった。さらに、症状、治療、または治療毒性のない期間 (time without symptoms, treatment or treatment toxicity : TWiSTTs) は、大量化学療法群の方が有意に長かった。この試験では、生存期間が同等であったことから、比較的年齢の高い患者における大量化学療法と従来の化学療法との選択は患者個々の状況に応じて判断すべきであると結論された。例えば、無症状の期間が長くなることから、移植を早い段階で施行する方が好ましい場合もある。しかしながら、この試験<sup>118</sup>では、再発時に (救済療法として) 移植を実施しても、移植を早期に実施した場合と比べて OS は同程度になることも示されている。移植の早期実施か再発期での実施かの選択については、フランスのランダム化試験<sup>119</sup>で検討されており、OS については両群とも同等であった。しかしながら、症状および治療の副作用なく経過した期間で評価した生活の質 (QOL) という点では、早期の SCT が優れていた<sup>119</sup>。

初回治療後の自家 SCT を検討したランダム化試験は、いずれもサリドマイド、レナリドミド、ボルテゾミブが使用可能になる以前に計画・実施されたものである点に注意すべきである。そのため、移植の役割については、今後新たな進展がみられる可能性がある。PETHEMA 試験の結果によると、新規薬剤の時代にあっても MM に対する自家 SCT は早期に行うことが強く支持されている<sup>69</sup>。この試験では、寛解導入療法の終了後と自家 SCT 施行後に奏効割合が評価された。実際に自家 SCT を受けた患者を対象とした場合、寛解導入療法としてボルテゾミブ+サリドマイド+デキサメタゾンによる治療を受けた患者群では、CR 割合が移植前の 35%から移植後には 57%に改善し、サリドマイド+デキサメタゾン群でも移植前の 14%から移植後には 40%に改善した<sup>69</sup>。

IFM2005/01 試験の結果によると、ボルテゾミブ+デキサメタゾンと VAD のいずれかによる初回治療を受けた症候性骨髄腫患者において、VAD 群 (「移植適応例にとって望ましい初回治療レジメン」の項で考察されている) に対してボルテゾミブ+デキサメタゾン群の ORR に顕著な改善が認められた<sup>63</sup>。この試験では、初回治療後と自家 SCT の施行後に治療効果が判定された。初回の自家 SCT 後の CR/nCR 割合は、ボルテゾミブ+デキサメタゾン群で 35.0%、VAD 群で 18.4%であった<sup>120</sup>。VGPR 割合はそれぞれ 54.3%と 37.2%であった。観察期間中央値 32.2 カ月の時点で、ボルテゾミブ+デキサメタゾン群および VAD 群の PFS 中央値は、36.0 カ月と 29.7 カ月 ( $P=0.064$ ) であった<sup>63</sup>。PFS は、自家 SCT 後に VGPR 以上の反応が得られた患者の方が VGPR 未満であった患者 (188 例) より有意に長かった (中央値 : 41.1 カ月 vs 33.5 カ月)。また初回治療後に VGPR 以上の奏効が得られた患者の方が VGPR 未満であった患者より有意に PFS が長かった (中央値 : 41.1 カ月 vs 29.0 カ月)<sup>121</sup>。

また別の試験では、474 例の患者がタンデム自家 SCT 前の寛解導入療法としてボルテゾミブ+サリドマイド+デキサメタゾンによる治療を受ける群 ( $n=236$ ) とサリドマイド+デキサメタゾンによる治療を受ける群 ( $n=238$ ) のいずれかにランダムに割り付けられた<sup>122</sup>。3 剤併用レジメンでは 2 剤併用レジメンより高い奏効割合が得られ、CR 割合は 19% (vs 5%)、VGPR 以上の割合は 62% (vs 31%) であった。ボルテゾミブ+サリドマイド+デキサメタゾン群では、SCT 実施後の奏効例の増加という点でも、サリドマイド+デキサメタゾン群より大きな改善が認められた。以上の試験結果を総合すると、初回治療レジメンによる奏効の改善は移植後の転帰の改善につながることを期す。

初回治療後に進行が確認された場合でも、自家 SCT で良好な反応が得られなくなるわけではないことが、複数の研究によって明らかにされ

ている<sup>116,123,124</sup>。例えば Kumar らは、MM の初回治療進行例 50 例に自家 SCT が施行された症例集積研究を報告している<sup>124</sup>。その結果が初回治療で奏効を得てから自家 SCT を受けた患者 100 例と比較された。移植を基点とした 1 年 PFS 割合は、初回治療進行例で 70%、化学療法奏効例で 83%であった。以上に基づき、本 NCCN ガイドラインでは、自家 SCT を初回治療進行例および初回治療難治例に対するカテゴリー 1 の治療選択肢に指定している。

### タンデム造血幹細胞移植

タンデム SCT とは、1 回目の大量化学療法併用自家 SCT を施行してから 6 ヶ月以内に 2 回目の SCT を計画的に実施することを指す。タンデム移植はいくつかのランダム化試験で検討されている。フランスの Attal らが報告した IFM94 試験<sup>125</sup>では、初発 MM 患者が単回自家移植群とタンデム自家移植群にランダムに割り付けられた。タンデム移植群に割り付けられた患者のうち 78%が 2 回目の移植を受け、初回移植からの経過期間の中央値は 2.5 ヶ月であった。救済療法には様々な選択肢が設けられた。例えば、いずれの移植群でも再発した患者には、無治療、従来治療の追加、再度の SCT などが選択された。診断から 7 年後の EFS 割合は、単回移植群で 10%、タンデム移植群で 20%であった。付随する Stadtmauer による論説では、この有望な結果について、大量化学療法を 2 コース実施した効果というよりは、使用したレジメンによるものではないかという疑念が提起された<sup>126</sup>。例えば、単回移植群では 140mg/m<sup>2</sup> のメルファラン+TBI が施行されていた一方、タンデム移植群では、メルファラン用量は同じであるものの、1 回目の移植では TBI が施行されておらず、2 回目の移植では TBI が施行されていた。前述のように、TBI による上乗せ効果はみられず、毒性が高まることが明らかになっている。これに基づき同論説では、IFM-94 試験のタンデム移植群における生存期間延長は、メルファランの累積曝露量が多かった (280mg/m<sup>2</sup> vs 140mg/m<sup>2</sup>) が理由であった可能性を指摘して

いる。サブセット解析では、2 回目の移植は初回移植から 3 ヶ月以内に CR または VGPR が得られなかった患者で最も有益であることが示された。IFM-94 試験の研究者らは、タンデム移植に伴って予測される生存期間の延長は、奏効割合の改善ではなく、奏効持続期間の延長に関係があると提唱している。他にも単回移植とタンデム移植を比較したランダム化試験が 4 試験実施されている<sup>117,127-129</sup>。そのどれもが OS に有意な改善を認めてはいない。しかしながら、これらの試験は追跡期間の中央値が 42~53 ヶ月であり、有意な改善が認められなくとも驚くにはあたらない。イタリアの Cavo らが実施した試験<sup>127</sup>では、2 回目の移植が最も有益となったのは 1 回目の移植後に CR または nCR が得られなかった患者であった。この結果からも、TBI を含まない大量化学療法レジメンを採用した IFM-94 試験の知見が確認される。

フランスとイタリアの両試験では、最初の移植で CR または VGPR (90%を超える M 蛋白量の減少) が得られなかった患者において 2 回目の自家 SCT の有益性が認められた。これら 2 つの試験では、1 回目の移植後に CR または VGPR が得られた患者における移植 1 回と移植 2 回の同等性を評価するには検出力が不足していた。

Barlogie らによる自家 SCT に関する数試験の長期成績に関するレビューにより、タンデム移植は単回移植と通常量化学療法のどちらよりも優れていることが示された<sup>130</sup>。またタンデム移植後に EFS が 3.5 年以上持続した場合は、再発後の生存期間も長かった<sup>130</sup>。NCCN 多発性骨髄腫委員会は、移植適応のある患者全例について 2 回分の移植に十分な幹細胞を採取することを推奨している。NCCN 多発性骨髄腫委員会の見解としては、SCT の適応がある患者では、維持療法を行うか否かにかかわらず、全例でタンデム移植を考慮してもよく、初回の自家 SCT 後に VGPR 以上の効果が得られなかった患者では選択肢の 1 つとなる。初回の SCT 後に CR または VGPR が得られた患者、さらには反

応が VGPR 未満であった患者における 2 回目の移植の有益性については、臨床試験で解明することが望ましい。実際にそのようなランダム化試験が米国国立衛生研究所 (NIH) と共同研究グループによる支援下で実施されている。この患者集団に対する他の選択肢としては、維持療法と経過観察が含まれる。

患者背景を一致させた後方視的な比較解析において、MM の再発後に 2 回目の自家 SCT を受けた患者と従来の化学療法を受けた患者が比較された<sup>131</sup>。過去に公表された類似の小規模研究<sup>132-134</sup>と同様に、この後方視的解析でも、2 回目の自家 SCT では従来の化学療法と比較して 4 年 OS 割合 (32% vs 22%) が高く、再発関連死亡率 (68% vs 78%) も低いことが明らかにされた。この解析では OS および PFS の改善に関連する因子として、若年 (55 歳未満)、診断時の  $\beta_2$  ミクログロブリン値が 2.5mg/L 未満、9 ヶ月超の奏効持続期間、初回の自家 SCT 後の奏効が PR 超などが同定された。この解析ではさらに、慎重に症例を選択すれば、MM 再発例および進行例でも 2 回目の自家 SCT が選択肢となりうることも指摘された。このような患者でも、持続的な完全または部分奏効が得られる場合がある<sup>134,135</sup>。

NCCN 多発性骨髄腫診療アルゴリズムでは、前回の SCT から増悪確定までの期間に応じて、救援療法として再度の自家 SCT を臨床試験の枠内または枠外で考慮してもよいと特定している (カテゴリー 2A)。後方視的研究で得られたデータ<sup>136-139</sup>に基づき、当 NCCN 委員会は、救援療法として 2 回目の自家 SCT を考慮できる最低限の奏効持続期間を 2~3 年とすることを提案している (カテゴリー 2B)。

### 同種造血幹細胞移植

同種 SCT には、骨髄破壊的移植と骨髄非破壊的移植 (すなわち「ミニ」移植) がある。自家 SCT の代替療法として同種 SCT が研究され

てきた目的は、再輸注時の自己腫瘍細胞の混入を避けることに加え、同種移植で得られる有益な移植片対腫瘍効果を利用することにある。しかしながら、適切なドナーが見つからない場合も多く、合併症も多いことから、この移植アプローチには限界があり、とりわけ典型的な高齢の MM 患者では特に難しい。骨髄非破壊的移植は、大量化学療法に伴う合併症を低減させると同時に、有益な移植片対腫瘍効果は温存されるように設計されている。そのため、骨髄破壊的移植と骨髄非破壊的移植の本質的な違いは、採用する化学療法レジメンに関するものである。一方で本 NCCN ガイドラインでは、具体的な前処置レジメンまでは対象としていないため、これらのアプローチを区別していない。

同種移植の適応患者の少なさを考えると、骨髄破壊的同種 SCT と自家 SCT を比較したランダム化試験が実施されていないことは驚くにあたらないが、MM に対する初回治療または救援療法として同種 SCT を報告した症例集積研究は多数報告されている。1999 年のレビューで Kyle は、移植後 100 日以内の死亡率が 25%、移植関連死亡率が約 40%で、治癒例はほとんどなかったと報告している<sup>140</sup>。他のレビューでも合併症発生率の上昇が報告されており、生存期間の延長を示す確固たる証拠はない<sup>123,141</sup>。しかし、自家移植と従来の化学療法を比較した SWOG のランダム化試験から興味深いデータが得られている<sup>116</sup>。この試験では当初、HLA 一致同胞が得られた患者を対象とした骨髄破壊的同種移植群が含まれていた。36 例が同種移植を受けたが、6 ヶ月超での死亡率が 45%と高かったため、同種移植群への登録は中止された。しかし 7 年間の追跡で、通常量化学療法群、自家移植群、同種移植群の OS がすべて同じで 39%であった。一方、自家移植群と通常量化学療法群では生存曲線にプラトーはみられなかったが、同種移植群は 39%でプラトーになった。すなわち、一部の患者が長期生存者となることを示唆

している。したがって、特に単回またはタンデム自家 SCT の治癒率の低さを考えると、骨髄破壊的 SCT には依然と関心が寄せられている。

本 NCCN ガイドラインでは、骨髄破壊的同種 SCT は、1) 初回治療で反応が得られた患者、2) 初回治療中に進行と判定された患者、または 3) 初回の自家 SCT 後に進行した患者の救援療法として、臨床試験の枠内でのみ許容される選択肢とされている。臨床試験枠外での MM 患者に対する同種移植の推奨度はカテゴリ-3 である。

上記以外に検討されている戦略として、最初に自家 SCT を実施した後、続けてミニ同種移植を行うという方法がある。Bruno らによる前方視的臨床試験<sup>142</sup>での検討では、HLA 一致同胞が得られ自家・同種移植レジメンによる治療を受けた患者（65 歳未満）での同種移植後の CR 割合は 55%、HLA 一致同胞が得られずタンデム自家 SCT を受けた患者での 2 回の自家移植後の CR 割合は 26%であった。OS 中央値にも延長がみられた（80 カ月 vs 54 カ月）。初回の自家 SCT で nCR 以上の奏効が得られなかった患者を対象とした PETHEMA 前方視的試験<sup>143</sup>では、タンデム自家 SCT 群と自家 SCT 後ミニ同種移植群で OS の有意差は認められなかったが、PFS には延長傾向が認められた。これとは対照的に、Garban らによる IFM 試験（99-03）<sup>144</sup>と Stadtmauer らによる BMT-CTN0102 試験<sup>145</sup>では、自家移植後にミニ同種移植を受けた高リスクの MM 患者に OS または PFS の改善は認められなかった。

初発多発性骨髄腫患者を対象とした前方視的研究では、HLA 一致同胞の有無に基づき、自家 SCT に続いてミニ同種 SCT を施行する治療法か自家 SCT 単独が選択された<sup>146</sup>。この試験で採用された導入化学療法レジメンは、当時標準とされていたもの（VAD または VAD 類似のレジメン）であった。60 カ月後時点での再発/進行例の割合は、自家

SCT 後ミニ同種 SCT 群で 49%、自家 SCT 群で 78%であった。60 カ月時点での OS および CR 割合は、自家 SCT 後強度減弱前処置同種 SCT 群でそれぞれ 65%および 51%、自家 SCT 群でそれぞれ 58%および 41%であった。この試験結果に基づき、HLA 一致同胞が得られる患者は、一次治療の一部としてミニ同種 SCT を適格とみなすことができる。

ミニ同種移植は、移植片対骨髄腫効果という利点から、救援療法としても検討されている。先の移植で反応が得られた比較的若年の患者では、良好な奏効割合と OS 割合が得られる<sup>147-150</sup>。再発または進行を来した既治療 MM 患者 54 例に対して自家 SCT 後にミニ同種移植を実施した症例集積研究がある<sup>148</sup>。ミニ同種移植から中央値で 552 日の時点で、OS 割合が 78%、CR 割合が 57%、ORR が 83%であった。この研究では、このようなアプローチにより、抗腫瘍効果を保持しつつ骨髄破壊的同種 SCT の急性毒性を低減できると結論された。EBMT から最大規模の症例集積研究が報告されている<sup>149</sup>。この不均一な 229 例の患者集団における 3 年 OS 割合および PFS 割合は、それぞれ 41%および 21%であった。不良な OS には化学療法抵抗性と複数回の移植歴との関連がみられたのに対し、良好な OS には移植片対宿主病との関連がみられ、移植片対骨髄腫効果の重要性が確認された。この研究では、ミニ同種移植は可能であるが、多くの前治療があり進行を来した MM 患者で有益となる可能性は低いと結論されている。

同種 SCT で反応が得られなかった患者と移植後に再発した患者に対しては、臨床試験の枠内か枠外かで、有益な移植片対骨髄腫効果を高めるドナーリンパ球輸注（DLI）<sup>151-158</sup>や救援療法を施行してもよい。

## 維持療法

### 自家 SCT 後の維持療法としてのサリドマイド

自家 SCT を施行した後の維持療法としてのサリドマイドの使用については、後方視的解析と独立した複数のランダム化試験で検討されている。自家 SCT を受けた患者 112 例を対象とした後方視的解析において、Brinker らは、移植後にサリドマイドによる維持療法を受けた患者 36 例と移植後に治療を受けなかった患者 76 例とを比較した結果を報告している<sup>159</sup>。サリドマイドによる維持療法を受けた群の生存期間中央値は 65.5 カ月で、無治療群では 44.5 カ月であった ( $P=0.9$ )。Attal らの試験では、597 例の患者がタンデム自家 SCT 後に維持療法を受けない群、パミドロネートの単剤投与を受ける群、パミドロネート+サリドマイドによる維持療法を受ける群のいずれかにランダムに割り付けられた<sup>160</sup>。サリドマイド+パミドロネート群では EFS および OS に高度に有意な延長が認められた。最も有益性が高いと考えられた集団は、移植後の効果が PR に留まった患者であった。別のランダム化試験<sup>161</sup>によると、サリドマイドによる維持療法群は、自家 SCT 後の効果が VGPR 未満であった患者で PFS の改善をもたらしたが、生存期間の延長は確認されなかった。サリドマイドは、タンデム自家 SCT による治療前、治療中、治療後にも使用されている<sup>116,162</sup>。初発 MM 患者 668 例を対象としたランダム化試験では、半数の患者に対してタンデム自家 SCT による治療コースの全期間にわたりサリドマイドが使用された (すなわち、サリドマイドを初回治療に組み込み、タンデム自家 SCT による治療中も継続するとともに、地固め療法にも組み込み、さらに維持療法としても継続した)<sup>162</sup>。サリドマイドが投与されなかった患者群にも核となる治療は同様に施行された。観察期間中央値 42 カ月の時点で、サリドマイド投与群に CR 割合 (62% vs 43%) および 5 年 EFS 割合 (56% vs 44%) の改善が認められた。しかしながら、OS 割合は両群ともに約 65%であった。治療期間を通してサリドマイドが投与されな

った患者では、再発時にサリドマイドによる治療が有益であった。この試験の結果から、薬剤の投与順序が重要となる可能性が示唆された。例えば、サリドマイドを初回治療の一部として使用した場合は、維持療法では別の薬剤を検討すべきである。

オーストラリアの試験では、自家 SCT 後の維持療法として、サリドマイド+prednisone と prednisone 単剤が比較された。その結果によると、維持療法にサリドマイドを追加することで、prednisone 単剤より優れた成績が得られることが確認された<sup>163</sup>。カナダの NCIC によるランダム化試験の最新解析では、自家 SCT 後のサリドマイド+prednisone と経過観察が比較された結果、サリドマイド+prednisone によって病勢制御の持続期間が延長するが、患者報告による QOL は劣ることが判明し、延命効果も認められなかった<sup>164</sup>。

以上のエビデンスに基づき、NCCN 多発性骨髄腫委員会は、サリドマイド単剤を「維持療法：望ましいレジメン」にカテゴリー1 の選択肢として掲載している。また、サリドマイド+prednisone を「維持療法：その他のレジメン」にカテゴリー2A として加えている。サリドマイドについては蓄積毒性が懸念されている。例えば、サリドマイドで観察された末梢神経障害は治療期間と関連し、蓄積毒性である。サリドマイドによる維持療法の恩恵とリスクについて患者と話し合うべきである。

### 自家 SCT 後の維持療法としてのレナリドミド

自家移植後の維持療法としてのレナリドミドについては、2 つの独立したランダム化第 III 相試験で検討されている<sup>165,166</sup>。

CALGB100104 試験では、617 例の患者が自家 SCT 後に維持療法としてレナリドミド投与を受ける群 ( $n=231$ ) とプラセボ投与を受ける群 ( $n=229$ ) にランダムに割り付けられた<sup>166</sup>。中央値で 34 カ月の追跡時



点で、レナリドミド群では 37%の患者が、またプラセボ群では 58%の患者が増悪を来すか死亡していた。レナリドミド群における TTP の中央値は 46 ヶ月で、プラセボ群では 27 ヶ月であった ( $P<0.001$ )。二次がんはレナリドミド群の 18 例 (8%)とラセボ群の 6 例 (3%)に認められた<sup>166</sup>。

第 III 相国際共同ランダム化二重盲検試験である IFM2005-02 試験 ( $n=614$ ) で得られたデータによると、自家 SCT 後にレナリドミドによる地固め療法を受け、続いてレナリドミドによる維持療法を受けた患者では、さらに深い奏効が得られたことが示されている。この試験に登録された 614 例のうち、307 例がレナリドミド維持療法群に、307 例がプラセボ群にランダムに割り付けられた。維持療法は、患者が同意を撤回した時点、増悪を来した時点または許容できない毒性が認められた時点まで継続された。IFM2005-02 試験では中央値で 30 ヶ月の追跡後に最終解析が行われ、264 例で増悪が認められた (レナリドミド群 104 例、プラセボ群 160 例)。PFS 中央値は、レナリドミド群で 41 ヶ月、プラセボ群で 23 ヶ月であった (HR 0.50 ;  $P<0.001$  ; 追跡期間中央値は 30 ヶ月)。割付け後 3 年の時点で増悪することなく生存している確率は、レナリドミド群で 59%、プラセボ群で 35%であった。レナリドミドによる維持療法の有益性は、割付け後 3 年時点での PFS 割合から明らかにされたように、プラセボ群の患者と比較してレナリドミドによる維持療法を受けた患者全例で高く、割付け時点で VGPR であった患者群 (64% vs 49%、 $P=0.006$ ) でも、そうでなかった患者群 (51% vs 18%、 $P<0.001$ ) でも認められた<sup>165</sup>。レナリドミド群では、二次がんの発生率が高かった (レナリドミド群 32 例、プラセボ群 12 例)<sup>165</sup>。

移植非適応患者に対する初回治療後の維持療法としてのレナリドミド第 III 相試験である MM-015 試験では、MPL による初回治療後にレナリドミド維持療法を施行したことで進行リスクが有意に低下し、PFS も延長した<sup>167</sup>。この試験では、65 歳以上の初発 MM 患者 ( $n=459$ ) が、MP に続いてプラセボ投与を受ける群、MPL による治療を受ける群、MPL による治療後に増悪時までレナリドミドの投与を受ける群のいずれかにランダム化された。レナリドミドによる維持療法は、PFS を有意に延長させた。MPL の終了後にレナリドミド維持療法を受けた群の PFS ( $n=152$  ; 中央値 31 ヶ月) は、MPL 単独群 ( $n=153$  ; 中央値 14 ヶ月 ; HR 0.49 ;  $P<0.001$ ) および MP 単独群 ( $n=154$  ; 中央値 13 ヶ月 ; HR 0.40 ;  $P<0.001$ ) と比べて有意に長かった。レナリドミド維持療法はプラセボと比較して年齢にかかわらず、PFS を 66%改善させた<sup>167</sup>。

HOVON76 試験の最近の報告によると、レナリドミド維持療法はミニ同種 SCT 後の選択肢にはなりえない可能性が指摘されている<sup>168</sup>。

以上の第 III 相試験<sup>165-167</sup> で得られたエビデンスに基づき、NCCN 多発性骨髄腫委員会は、維持療法の望ましいレジメンの 1 つとしてレナリドミド単剤 (カテゴリー1) を指定している。サリドマイドでみられる神経毒性は、レナリドミドでは認められていない。しかしながら、特に維持療法としてレナリドミドを長期に投与する場合、二次がんのリスクが高まると考えられる<sup>169</sup>。当 NCCN 委員会は、レナリドミドによる維持療法の恩恵と二次がんに伴うリスクについて患者と話し合うことを推奨している。

#### 自家 SCT 後の維持療法としてのボルテゾミブ

HOVON 試験で得られた結果によると、自家 SCT 後のボルテゾミブ単剤による維持療法は良好な忍容性を示し、ORR の改善をもたらす<sup>66</sup>。

このランダム化試験では、ビンクリスチン+ドキシソルビシン+デキサメタゾン (VAD) による初回治療後に自家 SCT を施行してからサリドマイドによる維持療法を行う群と、ボルテゾミブ+ドキシソルビシン+デキサメタゾンによる初回治療後に自家 SCT を施行してからボルテゾミブによる維持療法を行う群が設けられた。両群とも維持療法は 2 年間にわたり実施された。この試験では、ボルテゾミブを含むレジメンによる初回治療後の nCR/CR 割合が高いことが報告された。ボルテゾミブによる維持療法は良好な忍容性を示し、更なる奏効割合の改善も認められた<sup>66</sup> (「移植適応例にとって望ましい初回治療レジメン」の項を参照)。

#### 移植非適応の有効な初回治療後の維持療法としてのボルテゾミブ

第 III 相試験である UPFRONT 試験の予備的結果でも、ボルテゾミブを含む初回治療後のボルテゾミブ単剤による維持療法について良好な忍容性が示されている<sup>170</sup>。この UPFRONT 試験では、自家 SCT 併用大量化学療法の適応がない初発 MM 患者が登録され、ボルテゾミブを含む初回治療レジメンとして、ボルテゾミブ+デキサメタゾン群、ボルテゾミブ+サリドマイド+デキサメタゾン群、ボルテゾミブ+メルファラン+prednisone 群のいずれかに (1 : 1 : 1 の比で) ランダムに割り付けられ、初回治療後にはボルテゾミブによる維持療法が施行された。最新の結果によると、いずれの群においてもボルテゾミブによる維持療法後に奏効割合 (CR 割合と VGPR 以上の奏効を含む) の改善がみられ、末梢神経障害の発生率増加は伴わなかった<sup>170</sup>。

NCCN 多発性骨髄腫委員会は、望ましい維持療法レジメンの一覧にボルテゾミブをカテゴリー 2A の推奨として加えている。

#### 維持療法のその他のレジメン

以上の他にも、自家 SCT または同種 SCT 併用大量化学療法で奏効が認められた患者を対象として、ステロイド (デキサメタゾン) やインターフェロンなどによる他の維持療法がいくつか検討されている<sup>171</sup>。現時点では、インターフェロン<sup>172</sup>またはステロイド<sup>173</sup>による維持療法の役割はほとんど明らかにされていないため、NCCN 多発性骨髄腫ガイドラインでは、これらの維持療法をカテゴリー 2B の推奨としている。

PETHEMA 試験では、登録された患者が寛解導入療法と自家 SCT の施行後にボルテゾミブ+サリドマイド、サリドマイド単剤またはインターフェロン α2b のどれかの維持療法にランダムに割り付けられた<sup>174</sup>。ボルテゾミブ+サリドマイドによる維持療法は、移植後の CR 割合を 21%上昇させ、サリドマイドまたはインターフェロン α2b による維持療法は CR 割合を 15%上昇させた。観察期間中央値で 34.9 カ月の時点で、ボルテゾミブ+サリドマイド群における維持療法開始時点からの PFS はサリドマイド群またはインターフェロン α2b 群と比較して有意な延長 ( $P=0.0009$ ) が認められたが、OS では 3 群間に有意差は認められなかった ( $P=0.47$ )。Grade 3 および 4 の血小板減少症の発生率は、ボルテゾミブ+サリドマイド群で 10%、サリドマイド群で 2%であった ( $P=0.01$ )。Grade 3 の末梢神経障害の発生率は、ボルテゾミブ+サリドマイド群、サリドマイド群およびインターフェロン α2b 群で、それぞれ 15%、14%および 0%であった<sup>174</sup>。

スペインの第 III 相試験 (GEM2005MAS65 試験) では、移植非適応の患者がボルテゾミブを含む初回治療後にボルテゾミブ+サリドマイドまたはボルテゾミブ+prednisone による維持療法の 2 群にランダムに割り付けられた<sup>175</sup>。維持療法開始からの観察期間中央値 38 カ月時点での結果は、全体での CR 割合は初回治療後の 24%から 42%に改善した (維持療法レジメン別に見た CR 割合は、ボルテゾミブ+サリドマイ

ドで 46%、ボルテゾミブ+prednisone で 39%であり、2 群間に有意差は認められなかった)<sup>175</sup>。

初回治療開始時点からの観察期間中央値 46 カ月の時点で、維持療法を受けた全患者における PFS 中央値は 35 カ月であった（ボルテゾミブ+サリドマイド群では 39 カ月、ボルテゾミブ+prednisone 群では 32 カ月； $P=0.1$ ）。5 年 OS 割合は 59%であった（ボルテゾミブ+サリドマイド群で 69%、ボルテゾミブ+prednisone 群で 50%； $P=0.1$ ）。ボルテゾミブ+サリドマイド群およびボルテゾミブ+prednisone 群における grade 3 および 4 の非血液学的有害事象の発生率は、それぞれ 17%および 5% ( $P=0.009$ ) で、grade 3 および 4 の末梢神経障害は、それぞれ 9%および 3%の患者で認められた<sup>175</sup>。

以上のデータに基づき、NCCN 多発性骨髄腫委員会は、維持療法の選択肢にボルテゾミブ+サリドマイドとボルテゾミブ+prednisone を加えている（カテゴリー2B）。

## 進行または再発骨髄腫に対する治療

### 救援療法

救援療法は、同種または自家 SCT を受けた後の再発例、自家または同種 SCT を受けた初回治療進行例、および SCT 非適応で初回治療後に進行または再発例という臨床状況にて考慮される。

救援療法の選択肢としては、様々な治療法が利用可能である。初回治療の終了から再発までの期間が 6 カ月を超える場合は、初回治療と同じレジメンによる再治療を行ってもよい。

### 望ましい救援療法レジメン

第 III 相試験の APEX 試験では、救援療法としてボルテゾミブと高用量デキサメタゾンが比較された<sup>60</sup>。669 例の被験者のうち、ボルテゾミブ

群に割り付けられた患者における CR と PR を併せた奏効割合が 38%（デキサメタゾン群では 18%）となり、TTP 中央値（6.22 カ月 vs 3.49 カ月）と 1 年生存割合（80% vs 66%）にも改善が認められた。最新の有効性解析<sup>176</sup>での奏効割合はボルテゾミブ群で 43%、デキサメタゾン群で 18%であった ( $P<0.0001$ )。再発例での CR または nCR 割合は、各群でそれぞれ 16%と 0%であった。デキサメタゾン群の約 2/3 の患者がボルテゾミブ群にクロスオーバーしたにもかかわらず、OS 中央値はボルテゾミブ群で 29.8 カ月、デキサメタゾン群で 23.7 カ月であった。1 年生存割合は各群でそれぞれ 80%と 67%であった ( $P=0.00002$ )。予後不良因子を有する患者でも、ボルテゾミブによる有益性が認められた。デキサメタゾンによる治療では、del(13q)を認める患者の生存割合がこの異常を認めない患者より不良であった。一方、ボルテゾミブによる治療を受けた患者では、del(13q)の有無にかかわらず転帰は同程度であった<sup>177</sup>。以上の第 III 相試験のデータに基づき、NCCN 多発性骨髄腫委員会は、再発・難治性骨髄腫患者に対する救援療法におけるカテゴリー1 の選択肢にボルテゾミブ単剤療法を加えている。

222 例を対象としたランダム化試験（MMY-3021）では、従来の静脈内投与と新規の皮下投与の間でボルテゾミブ単剤療法が比較された<sup>178</sup>。この第 III 相試験により、主要エンドポイント（ボルテゾミブ単剤療法 4 サイクル終了後の奏効割合）について、ボルテゾミブの皮下投与の有効性が静脈内投与に劣らないことが実証された。副次エンドポイントについても、一貫した結果が示された<sup>178</sup>。そこでは、TTP と 1 年 OS 割合で両群間に有意差はみられなかった<sup>178,179</sup>。しかし、ボルテゾミブの皮下投与を受けた患者では、末梢神経障害の発生が有意に少なかった。

当 NCCN 委員会は、末梢神経障害を有する患者とそのリスクが高い患者に対しては、ボルテゾミブの皮下投与製剤を考慮してもよいことをガイドラインの脚注に記載している。

ボルテゾミブと PLD の併用は、ボルテゾミブを含まない治療歴を少なくとも 1 回有する MM 患者に対する治療選択肢として FDA の承認を受けている。この承認は、第 III 相国際試験 (n=646) で得られたデータによる優先審査結果に基づくもので、そこではこの併用によって TTP の中央値がボルテゾミブ単剤と比べて有意に延長したことが示された (9.3 カ月 vs 6.5 カ月)<sup>180</sup>。奏効期間の中央値は、この併用療法により 7.0 カ月から 10.2 カ月に延長した。以上の結果に基づき、NCCN 多発性骨髄腫委員会は、ボルテゾミブ+PLD の併用を再発・難治性骨髄腫患者に対する救援療法におけるカテゴリー1 の選択肢とみなしている。

ボルテゾミブの単剤療法で進行した再発・難治性骨髄腫患者では、ボルテゾミブにデキサメタゾンを追加することにより、18~34%の患者で奏効の改善が認められた<sup>181-183</sup>。NCCN 多発性骨髄腫委員会は、ボルテゾミブ+デキサメタゾンの併用を再発・難治性骨髄腫患者に対する救援療法におけるカテゴリー2A の選択肢に加えている。

レナリドミド+デキサメタゾンの併用は、少なくとも 1 回の前治療を受けた MM 患者に対する治療選択肢として FDA の承認を受けている。この承認は計 692 例の患者を含む 2 つの試験結果に基づいたもので、これらの試験では、患者はレナリドミド+デキサメタゾン併用群とデキサメタゾン単剤群にランダムに割り付けられた。両試験とも有効性に関する主要エンドポイントは TTP であった。事前に予定された両試験の中間解析の報告によると、レナリドミド群における TTP 中央値は対照群と比べて有意に延長していた<sup>184,185</sup>。既治療の MM 患者 353 例を対象として北米で実施された重要な第 III 相試験 (MM-009) の臨床

データを解析した最新の報告によると、レナリドミド+デキサメタゾン群の患者では、デキサメタゾン+プラセボ群と比べて OS および TTP の中央値に延長が認められた<sup>185</sup>。国際共同試験である MM-010 試験でも同様の結果が得られた<sup>184</sup>。これら両試験の被験者には登録前に多くの治療歴があり、多くの患者が他の薬剤を用いた 3 回以上の治療が不成功に終わっており、さらに SCT を受けた患者は 50%を超えていた<sup>184,185</sup>。レナリドミド+デキサメタゾン群の患者では、プラセボ+デキサメタゾン群の患者と比べて、ほとんどの有害事象および grade 3/4 の有害事象の頻度が高かった。血小板減少症 (61.5%) と好中球減少症 (58.8%) が最も多く認められた有害事象であった。NCCN 多発性骨髄腫委員会は、現時点でこのレジメンを再発・難治性骨髄腫患者に対する救援療法におけるカテゴリー1 の選択肢とみなしている。レナリドミドの単剤療法についても検討がなされており、再発・難治性骨髄腫患者において有効であることが明らかにされている<sup>186</sup>。NCCN 多発性骨髄腫委員会は、ステロイド投与に不耐容な患者にはレナリドミド単剤療法を考慮することを提案している。

前臨床研究で得られたデータにより、レナリドミドはボルテゾミブおよびデキサメタゾンに対する骨髄腫細胞の感受性を高めることが示されている。第 I 相および第 II 相試験の結果によると、ボルテゾミブ+レナリドミド+デキサメタゾンの併用は、良好な忍容性と高い有効性を示し、レナリドミド、ボルテゾミブ、サリドマイドおよび SCT による治療歴のある患者など、多数の前治療歴を有する再発・難治性骨髄腫患者でも持続的な奏効が認められている<sup>187,188</sup>。追跡期間 2 年以上の最新データでは、PFS 中央値は 9.5 カ月、OS 中央値は 26 カ月、1 年および 2 年 OS 割合はそれぞれ 86%および 55%と報告されている<sup>189</sup>。NCCN 多発性骨髄腫委員会は、現時点でボルテゾミブ+レナリドミド+デキサメタゾンを再発・難治性骨髄腫患者に対するカテゴリー2A の治療選択肢に加えている。

再発・難治性骨髄腫患者を対象として、デキサメタゾンにアルキル化薬（シクロホスファミドなど）および新規薬剤（レナリドミドまたはボルテゾミブなど）を追加した場合の効果が検討されている。レナリドミドをシクロホスファミド+デキサメタゾンと併用した場合の有効性を評価した後方視的解析によると、この併用レジメンは多数の前治療歴を有する患者に対して有効で、副作用も管理可能であることが示された<sup>190</sup>。再発・難治性骨髄腫患者にはボルテゾミブ+デキサメタゾン+シクロホスファミドの併用が有効で、毒性プロファイルも許容可能であることが明らかにされている<sup>191,192</sup>。NCCN 多発性骨髄腫委員会は、シクロホスファミド+デキサメタゾンにレナリドミドまたはボルテゾミブを併用するレジメンを再発・難治性骨髄腫患者に対する治療選択肢のリストに加えている。

再発・難治性骨髄腫患者に対する治療としてサリドマイドにデキサメタゾンを追加した場合の奏効割合は約 50%で、サリドマイド単剤より高いことが報告されている<sup>193-196</sup>。さらに、デキサメタゾン+サリドマイドをシスプラチン+ドキソルビシン+シクロホスファミド+エトポシドのような静注化学療法と併用したレジメン（DT-PACE）も（特に進行例で）有効であることが示されている<sup>197</sup>。NCCN 多発性骨髄腫ガイドラインでは、上記の両レジメンを再発・難治性骨髄腫に対するカテゴリー2A の治療選択肢に加えている。再発・難治性骨髄腫にはサリドマイド単剤療法も有効であることが示されており、20~48%の患者で PR 以上の奏効が得られている<sup>198-202</sup>。サリドマイドを含む併用レジメンは、サリドマイド単剤より高い有効性を示すが、NCCN 多発性骨髄腫委員会は、ステロイド投与に不耐容な患者に対しては、サリドマイド単剤療法を考慮するよう提案している。

ある国際共同ランダム化対照非盲検試験では、少なくとも 1 回の自家 SCT 後に進行または再発を来した MM 患者 269 例がボルテゾミブ+サ

リドマイド+デキサメタゾン群とサリドマイド+デキサメタゾン群のいずれかにランダムに割り付けられた<sup>203</sup>。ボルテゾミブ+サリドマイド+デキサメタゾンによる 3 剤併用療法を受けた患者では、転帰が有意に良好であった。サリドマイド+デキサメタゾン群と比較して、TTP の中央値（19.5 カ月 vs 13.8 カ月）が有意に延長し、PFS 中央値（18.3 カ月 vs 13.6 カ月）も有意に長かった。ボルテゾミブ+サリドマイド+デキサメタゾン群における CR+nCR 割合は、サリドマイド+デキサメタゾン群のそれより高かった（45% vs 25% ;  $P=0.001$ ）。中央値で 30 カ月の追跡時点で、両群間の OS に有意差は認められなかった。臨床的に最も有意な有害事象は grade 3 の感覚神経障害であり、ボルテゾミブ+サリドマイド+デキサメタゾン群では 29%に、またサリドマイド+デキサメタゾン群では 12%に認められた<sup>203</sup>。ボルテゾミブ+サリドマイド+デキサメタゾンの併用レジメンは、再発・難治性骨髄腫に対する治療選択肢（カテゴリー2A）に加えられている。

266 例の患者に対して carfilzomib 単剤を 4 週間で 3 週間にわたり週 2 回静脈内投与した第 II 相非盲検単群試験では、評価可能症例のうち 95%が直近の治療に難治性、80%がボルテゾミブおよびレナリドミドの両方に難治性と判定されていた<sup>204</sup>。被験者には中央値で 5 回の前治療歴（ボルテゾミブ、レナリドミド、サリドマイドを含む）があった。この試験の主要エンドポイントは ORR で、副次エンドポイントは奏効持続期間、臨床的に有益な奏効（最小の奏効 [minimal response] 以上）の割合、PFS、OS および安全性であった。この試験で観察された ORR は 23.7%で、奏効期間の中央値は 7.8 カ月、OS 中央値は 15.6 カ月であった<sup>204</sup>。蓄積毒性は報告されなかった。この試験で頻度の多い有害事象は、倦怠感（49%）、貧血（46%）、悪心（45%）および血小板減少症（39%）であった。治療関連の末梢神経障害は患者全体の 12.4%に認められた。この頻度はボルテゾミブの皮下投与を検討した試験<sup>178,179</sup>で観察された末梢神経障害の発生率よりかなり低い値である。

この試験で観察された心イベントの発生率は、この被験者集団で予想された範囲内であり、さらに過去にボルテゾミブで報告された発生率を上回らなかった<sup>60,64</sup>。この試験で得られた carfilzomib の安全性および有効性データは、他の第 II 相試験で報告されたデータと同等である<sup>92,205</sup>。

現在実施中の第 III 相試験の結果が明らかになれば、すべての MM 患者に対する carfilzomib の至適用法について見識が得られるはずである。ASPIRE 試験として知られる第 III 相国際多施設共同ランダム化試験は既に被験者登録が完了しており、1~3 回の前治療歴がある再発 MM 患者を対象として、レナリドミド+低用量デキサメタゾンとこれらに carfilzomib を追加したレジメンが比較されている<sup>206</sup>。

現在患者募集中の別の第 III 相試験として、ENDEAVOR 試験として知られる第 III 相国際共同試験があるが、ここでは carfilzomib+低用量デキサメタゾンの併用とボルテゾミブ+低用量デキサメタゾンの併用が検討される予定である<sup>207</sup>。また、FOCUS 試験として知られる第 III 相試験では、3 回以上の前治療歴がある再発・難治性 MM 患者を対象として、最善の支持療法に対し carfilzomib 単剤が検討される予定である<sup>208</sup>。

現時点で入手可能なデータによると、多くの前治療歴を有する MM 患者では carfilzomib により持続的奏効が得られ、忍容性プロファイルは許容可能範囲である。この事実に基づき、当 NCCN 委員会は、ボルテゾミブと免疫調節薬を含む 2 回以上の前治療歴を有し、直近の治療の施行中または完了後 60 日以内に増悪が確認された患者に対する救援療法の選択肢に carfilzomib 単剤を加えている（カテゴリー 2A）。

ポマリドミドもまた、レナリドミドと同様にサリドマイド誘導体である。強力な免疫調節作用に加え、有意な抗骨髄腫特性を備えている<sup>209</sup>。ポマリドミド単剤（4mg を 28 日サイクルの 1~21 日目に経口投与）またはポマリドミドとデキサメタゾン（40mg/週）との併用について検討した第 I 相試験の結果によると、レナリドミドおよびボルテゾミブのいずれにも難治性となった患者を含む再発・難治性 MM 患者において期待できる効果が認められ、毒性も管理可能であった<sup>210</sup>。その後の第 II 相ランダム化非盲検試験では、レナリドミドおよびボルテゾミブの試験に参加した再発・難治性 MM 患者を対象として、ポマリドミド+低用量デキサメタゾン併用療法とポマリドミド単剤が検討された<sup>211</sup>。奏効の評価が可能であった 221 例のうち PR 以上の効果が得られた患者の割合は、ポマリドミド+低用量デキサメタゾン併用療法群で 29.2%（95% CI 21.0~38.5）、ポマリドミド単剤群で 7.4%（95% CI 3.3~14.1）であった。ポマリドミド+低用量デキサメタゾン併用療法群とポマリドミド単剤群のそれぞれで 15%以上の患者に報告された grade 3 または 4 の有害事象は、好中球減少症（38% vs 47%）、貧血（21% vs 22%）、血小板減少症（19% vs 22%）および肺炎（23% vs 16%）であった。MM-002 試験の最新結果が 2012 年の ASH 年次総会で発表された<sup>212</sup>。中央値で 14.2 カ月の追跡時点で、PFS 中央値はポマリドミド+低用量デキサメタゾン併用療法群で 4.6 カ月、ポマリドミド単剤群で 2.6 カ月であった（HR 0.67； $P=0.002$ ）。ポマリドミド+低用量デキサメタゾン併用療法群での奏効持続期間の中央値は 8.3 カ月、OS 中央値は 16.5 カ月となり、ポマリドミド単剤群では奏効持続期間の中央値は 8.8 カ月、OS 中央値は 13.6 カ月であった<sup>212</sup>。

欧州で実施された第 III 相多施設共同ランダム化非盲検試験では、レナリドミドとボルテゾミブの両方に難治性とされた再発 MM 患者を対象

として、ポマリドミド+低用量デキサメタゾン (n=302) 対高用量デキサメタゾン (n=153) の有効性及び安全性が比較された<sup>213</sup>。中間解析では、ポマリドミド+低用量デキサメタゾン併用療法群の PFS が高用量デキサメタゾン群と比較して有意に延長していた (3.6 vs 1.8 カ月; HR 0.45;  $P<0.001$ )。さらに、ポマリドミド+低用量デキサメタゾン併用群では、OS についても高用量デキサメタゾン群と比較して統計学的に有意な改善が認められた (OS 中央値: 未到達 vs 7.8 カ月; HR 0.53;  $P<0.001$ )。この試験においてポマリドミド+低用量デキサメタゾン併用群で最も多く報告された grade 3 および 4 の血液毒性は、好中球減少症 (42%)、貧血 (27%) および血小板減少症 (21%) であった。Grade 3 および 4 の非血液学的有害事象は、感染 (24%、肺炎 9%を含む) と倦怠感 (5%) であった<sup>213</sup>。その他にもポマリドミド+低用量デキサメタゾンを他の薬剤 (ボルテゾミブなど) と併用した第 III 相試験が現在実施されている (臨床試験 ID: NCT01734928)。

以上の他にも、レナリドミドおよび/またはボルテゾミブ投与後に再発または難治性と判断された MM 患者を対象としてポマリドミド+デキサメタゾンについて評価した補足的な第 II 相試験がいくつか報告されている。ある第 II 相試験では、進行した MM 患者 84 例を対象として、ポマリドミド+デキサメタゾンの投与量が異なる 2 種類のレジメンが検討された。ポマリドミド (4mg) が 28 日サイクルの 1~21 日目または 28 日間連続のいずれかのスケジュールで経口投与され、さらにデキサメタゾン (40mg) が週 1 回経口投与された<sup>214</sup>。21 日間投与群と 28 日間投与群の患者における ORR は、それぞれ 35%と 34%であった。中央値で 23 カ月の追跡では、奏効期間、PFS および OS の中央値は、両群併せると、それぞれ 7.3 カ月、4.6 カ月および 14.9 カ月であった。両群ともすべての患者に同様の有害事象が認められた。発生した有害事象は主に骨髄抑制によるものであった<sup>214</sup>。さらに、多数の前治療歴

を有する患者 (n=35) を対象として、デキサメタゾン 40mg の週 1 回投与との併用でポマリドミドを 2mg/日または 4mg/日という 2 つの用量を評価する第 II 相試験も実施された<sup>215</sup>。ORR は 2mg/日コホートで 49%、4mg/日投与コホートで 43%であった。6 カ月時点での OS 割合は、2 および 4mg/日コホートで、それぞれ 78%および 67%であった。最も多くみられた毒性は骨髄抑制であった<sup>215</sup>。

FDA は、レナリドミドおよびボルテゾミブを含む 2 回以上の前治療歴があり、直近の治療の施行中または完了後 60 日以内に増悪が確認された MM 患者に対してポマリドミドを承認している。FDA が推奨しているポマリドミドの用法・用量は、28 日サイクルの 1~21 日目に 4mg を経口投与し、血液毒性 (特に好中球減少症) のモニタリングを続けながら、増悪まで投与サイクルを継続するというものである。

以上のデータに基づき、当 NCCN 委員会は、レナリドミドおよびボルテゾミブを含む 2 回以上の前治療歴があり、直近の治療の施行中または完了後 60 日以内に増悪が確認された MM 患者に対する救済療法の選択肢にポマリドミド+デキサメタゾンを加えている (カテゴリー 2A)。NCCN 多発性骨髄腫委員会は、ステロイド不耐容患者にはポマリドミド単剤療法を考慮することを提案している。

以上に加えて、本 NCCN ガイドラインでは、望ましい救済療法の選択肢として、高用量 (骨髄非破壊的) シクロホスファミドを含むレジメン<sup>216</sup>、DCEP<sup>217,218</sup>、および VTD-PACE (ボルテゾミブ+サリドマイド+デキサメタゾン+シスプラチン+ドキシソルビシン+シクロホスファミド+エトポシド) を加えている<sup>19</sup>。

### その他の救済療法レジメン

Knop らが実施した試験では、自家移植併用大量化学療法の施行後に再発した患者 31 例が登録され、ベンダムスチンの段階的増量投与を受けた<sup>219</sup>。ORR は 55% で、PFS 中央値は全体で 26 週間、ベンダムスチン高用量群 (90~100mg/m<sup>2</sup>) で 36 週間であった。毒性は軽度で、主に血液毒性であった。進行した MM 患者 39 例を対象とした後方視的解析の報告によると、ベンダムスチンは有効で忍容性があり、ORR は 36% であった<sup>220</sup>。ベンダムスチンは、現時点では再発・難治性骨髄腫に対する NCCN カテゴリー 2A の治療選択肢である。

再発・難治性 MM 患者 (n=29) を対象としてベンダムスチン+レナリドミド+デキサメタゾンによる併用療法を検討する多施設共同第 I/II 相試験が実施された<sup>221</sup>。PR が 52% (n=13) の患者で得られ、VGPR は 24% (n=6) であった。この試験における PFS 中央値は 6.1 カ月 (95% CI、3.7~9.4 カ月)、1 年 PFS 割合は 20% (95% CI、6~41%) であった<sup>221</sup>。当 NCCN 委員会は、再発・難治性 MM 患者に対する治療選択肢にレナリドミド+ベンダムスチン+デキサメタゾンの併用療法を加えている (カテゴリー 2A)。

ポリノスタットは、クラス I およびクラス II のヒストン脱アセチル化酵素蛋白を阻害する経口剤である。この酵素は腫瘍の増殖および生存に関与する遺伝子および蛋白を調節している。前臨床試験ではポリノスタットとボルテゾミブの相乗効果が示され、再発・難治性 MM 患者を対象として独立して実施された複数の第 I 相試験でも同様の効果が確認され、ORR は最大 42% であった<sup>222</sup>。Vantage 095 試験と呼ばれる第 IIb 相国際多施設共同非盲検単群試験では、ボルテゾミブに難治性となった患者と免疫調節薬を含むレジメンに対して難治性、不耐性または不適格とみなされた患者を対象として、ポリノスタット+ボルテゾミブの併用が検討された。その結果、ポリノスタット+ボルテゾミブ

の併用は有効、かつ忍容性も良好であった。Vantage 095 試験における ORR は 17% であった<sup>223</sup>。OS 中央値は 11.2 カ月、2 年 OS 割合は 32% であった<sup>223</sup>。他にも、再発・難治性 MM 患者を対象としてポリノスタット+ボルテゾミブをボルテゾミブ+プラセボと比較する第 III 相国際多施設共同ランダム化二重盲検試験が実施されている<sup>224</sup>。ポリノスタット+ボルテゾミブ群でみられた ORR は 56% で、ボルテゾミブ+プラセボ群では 41% であった。PFS 中央値は、ポリノスタット+ボルテゾミブ群とボルテゾミブ+プラセボ群で、それぞれ 7.63 カ月と 6.83 カ月であった。以上のデータに基づき、当 NCCN 委員会は、再発・難治性骨髄腫患者に対する治療選択肢にポリノスタット+ボルテゾミブの併用を加えている (カテゴリー 2A)。

### 多発性骨髄腫に対する補助療法

MM 患者に対する補助療法/支持療法については、重要な進歩がみられている。そのなかには、使用する各併用薬剤や各レジメンに想定される副作用とそれらに対して必要になる支持療法に関する入念な患者教育も含まれている。支持療法は、すべての患者に必要なものと特定の薬剤に対するものに分類することができる。

骨髄腫の骨所見は、びまん性の骨塩減少および/または溶骨性病変として、85% の患者に認められる。MM 患者では、これに関連する合併症が生活の質 (QOL) と Performance Status (PS) を低下させる大きな要因となっている。Durie-Salmon 分類で III 期の骨髄腫で溶骨性病変が少なくとも 1 カ所に認められる患者を対象とした大規模な二重盲検ランダム化試験では、パミドロネート (ビスホスホネート製剤の一種) 静注の月 1 回投与により、疼痛および骨関連合併症が減少して PS が改善するとともに、さらに重要な点として、QOL を保持できることが示された<sup>225,226</sup>。ゾレドロン酸にも同等の有効性が示されている<sup>227</sup>。Zervas らが実施した研究<sup>228</sup>では、ゾレドロン酸の投与に伴う顎骨壊死



の発生リスクは、パミドロネートと比べて 9.5 倍高いという結果が示された。ビスホスホネート製剤を使用している患者には、腎機能のモニタリングを行うべきである。また顎骨壊死についてもモニタリングを行うべきである。

MRC Myeloma IX 試験では、骨病変の有無にかかわらず化学療法を開始した MM 患者を対象として、ゾレドロン酸と clodronate（現時点で FDA 未承認のビスホスホネート製剤）の効果が検討された。患者はゾレドロン酸群（n=981）と clodronate 群（n=979）のいずれかにランダムに割り付けられた。ゾレドロン酸群において、死亡率の低下と PFS の有意な改善が報告された<sup>229</sup>。急性腎不全および治療関連の重篤な有害事象の発生率は、clodronate 群とゾレドロン酸群の間で同程度であった。顎骨壊死が確認された頻度は clodronate 群よりゾレドロン酸群の方が高かった<sup>229-231</sup>。

ビスホスホネート製剤をプラセボまたは別のビスホスホネート製剤との比較した 20 件のランダム化対照試験をまとめた最近のメタアナリシスでは、MM の治療にビスホスホネート製剤を加えることで、脊椎骨折が減少し、疼痛も軽減される可能性がある<sup>232</sup>と結論された。ゾレドロン酸がパミドロネートやその他のビスホスホネート製剤より優れているか否かについては、まだ結論が得られていない<sup>232</sup>。

NCCN 多発性骨髄腫ガイドラインでは、確認された骨病変の有無にかかわらず、症候性 MM に対する治療を行う患者全例に対してビスホスホネート製剤の使用を推奨している（カテゴリー1）。当 NCCN 委員会の見解に従えば、くすぶり型または I 期 MM 患者にもビスホスホネート製剤を考慮してよいが、その投与は臨床試験の枠内で実施することが望ましい。このような患者に対しては、1 年毎または臨床的必要性に応

じて、全身骨 X 線検査が推奨される。骨密度測定やその他の代謝機能検査は、臨床試験の枠内でのみ行うべきである。

疼痛管理不能な場合と病的骨折または脊髄圧迫が切迫している場合は、緩和療法として低線量（10~30Gy）の放射線療法を施行する<sup>43</sup>。放射線照射による幹細胞採取への影響や将来施行する可能性のある治療への影響を抑えるため、照射野は病変部に限定すべきであり、造血幹細胞移植併用大量化学療法の適格例となりうる患者には、幹細胞採取を妨げる線量での照射を行ってはならない。荷重のかかる骨の骨折の切迫または発現、もしくは骨による脊髄圧迫または脊柱不安定性が認められる場合は、整形外科医にコンサルトすべきである。症候性の脊椎圧迫骨折には椎体形成術ないし椎骨形成術を考慮すべきである。

骨髄腫では骨病変による過度の骨吸収のため、血液中にカルシウムが過剰に放出され、高カルシウム血症を来すことがある。その症状としては、多尿と消化管障害がみられ、脱水が進行し糸球体濾過量が低下する。高カルシウム血症には補液とフロセミド、ビスホスホネート製剤、およびステロイドと適宜カルシトニンによる治療を行うべきである。NCCN 多発性骨髄腫委員会は、ビスホスホネート製剤（ゾレドロン酸、パミドロネートおよびイバンドロン酸）のうち高カルシウム血症の治療にはゾレドロン酸が望ましいと考えている<sup>233-235</sup>。

血漿交換は、症候性過粘稠度症候群に対する補助療法として用いるべきである<sup>236</sup>。腎機能障害に対する補助療法としての血漿交換の利用については、施設毎に違いがみられる。

貧血患者、特に腎不全を伴う場合は、エリスロポエチンによる治療を検討すべきである。治療計画を立てる上で内因性エリスロポエチン濃度の測定が有用となる場合もある<sup>237,238</sup>（[NCCN Guidelines for Cancer and Treatment-Related Anemia](#) を参照）。

感染予防のため、1) 生命を脅かす感染症を繰り返す場合は、免疫グロブリン静注による治療を考慮すべきであり、2) 肺炎球菌およびインフルエンザワクチンも考慮すべきであり、3) 大量化学療法レジメンを用いる場合は、*Pneumocystis carinii* 肺炎 (PCP)、ヘルペスおよび真菌に対する予防投与が推奨される。ボルテゾミブは帯状疱疹の発生率増加との関連性が指摘されている<sup>59,60</sup>。そのため、ボルテゾミブによる治療を受ける患者には、帯状疱疹の予防が推奨される<sup>58</sup> ([NCCN Guidelines for Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections](#) を参照)。

サリドマイドまたはレナリドミドをステロイドと併用すると、血栓症が比較的多くみられ、とりわけ初発患者の治療中の発生頻度が特に高い。導入療法に免疫調節薬を含む併用療法を用いる場合は、抗凝固薬の予防投与 ([NCCN Guidelines for Venous Thromboembolic Disease](#) を参照) が推奨される<sup>80,239,240</sup>。

腎機能障害の発生を抑えるために水分補給を持続的に行い、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) の使用は避けるべきである。NCCN 多発性骨髄腫委員会の見解に従うと、腎機能改善を目的とした血漿交換はカテゴリ-2B である。腎機能障害のある患者に対しては、静注造影剤および NSAID の使用も避けるべきである。

## 参考文献

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013;63:11-30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23335087>.
2. Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. Blood 2008;111:2521-2526. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17901246>.
3. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. Blood 2008;111:2516-2520. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17975015>.
4. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. N Engl J Med 2011;364:1046-1060. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21410373>.
5. Anderson KC. Oncogenomics to Target Myeloma in the Bone Marrow Microenvironment. Clinical Cancer Research 2011;17:1225-1233. Available at: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/17/6/1225.abstract>.
6. Hideshima T, Anderson K. Molecular mechanisms of novel therapeutic approaches for multiple myeloma. Nat Rev Cancer 2002;2:927-937. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12459731>.
7. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. Leukemia 2009;23:215-224. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19020545>.
8. Kuhnemund A, Liebisch P, Bauchmuller K, et al. 'Light-chain escape-multiple myeloma'-an escape phenomenon from plateau phase: report of the largest patient series using LC-monitoring. J Cancer Res Clin Oncol 2009;135:477-484. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18802723>.
9. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia 2006;20:1467-1473. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16855634>.
10. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2003;78:21-33. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12528874>.
11. Shaughnessy J, Jacobson J, Sawyer J, et al. Continuous absence of metaphase-defined cytogenetic abnormalities, especially of chromosome 13 and hypodiploidy, ensures long-term survival in multiple myeloma treated with Total Therapy I: interpretation in the context of global gene expression. Blood 2003;101:3849-3856. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12531801>.
12. Xiong W, Wu X, Starnes S, et al. An analysis of the clinical and biologic significance of TP53 loss and the identification of potential novel transcriptional targets of TP53 in multiple myeloma. Blood 2008;112:4235-4246. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18337559>.
13. Drach J, Ackermann J, Fritz E, et al. Presence of a p53 gene deletion in patients with multiple myeloma predicts for short survival after conventional-dose chemotherapy. Blood 1998;92:802-809. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9680348>.
14. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. Blood 2007;109:3489-3495. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17209057>.
15. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Clinical implications of t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16.3;q32), and -17p13 in myeloma patients treated with high-dose therapy. Blood 2005;106:2837-2840. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15976175>.

16. Gutierrez NC, Castellanos MV, Martin ML, et al. Prognostic and biological implications of genetic abnormalities in multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: t(4;14) is the most relevant adverse prognostic factor, whereas RB deletion as a unique abnormality is not associated with adverse prognosis. *Leukemia* 2007;21:143-150. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17024116>.
17. Avet-Loiseau H, Malard F, Campion L, et al. Translocation t(14;16) and multiple myeloma: is it really an independent prognostic factor? *Blood* 2011;117:2009-2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20962323>.
18. Fonseca R, Blood E, Rue M, et al. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood* 2003;101:4569-4575. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576322>.
19. Nair B, van Rhee F, Shaughnessy JD, Jr., et al. Superior results of Total Therapy 3 (2003-33) in gene expression profiling-defined low-risk multiple myeloma confirmed in subsequent trial 2006-66 with VRD maintenance. *Blood* 2010;115:4168-4173. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124509>.
20. Dewald G, Therneau T, Larson D, et al. Relationship of patient survival and chromosome anomalies detected in metaphase and/or interphase cells at diagnosis of myeloma. *Blood* 2005;106:3553-3558. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16030187>.
21. Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Res* 2004;64:1546-1558. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14989251>.
22. Hanamura I, Stewart JP, Huang Y, et al. Frequent gain of chromosome band 1q21 in plasma-cell dyscrasias detected by fluorescence in situ hybridization: incidence increases from MGUS to relapsed myeloma and is related to prognosis and disease progression following tandem stem-cell transplantation. *Blood* 2006;108:1724-1732. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16705089>.
23. Carrasco DR, Tonon G, Huang Y, et al. High-resolution genomic profiles define distinct clinico-pathogenetic subgroups of multiple myeloma patients. *Cancer Cell* 2006;9:313-325. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16616336>.
24. Rosinol L, Carrio A, Blade J, et al. Comparative genomic hybridisation identifies two variants of smoldering multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005;130:729-732. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16115129>.
25. Dispenzieri A, Rajkumar SV, Gertz MA, et al. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo Stratification of Myeloma and Risk-adapted Therapy (mSMART): consensus statement. *Mayo Clin Proc* 2007;82:323-341. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17352369>.
26. Kumar SK, Mikhael JR, Buadi FK, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines. *Mayo Clin Proc* 2009;84:1095-1110. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19955246>.
27. Moreau P, Attal M, Garban F, et al. Heterogeneity of t(4;14) in multiple myeloma. Long-term follow-up of 100 cases treated with tandem transplantation in IFM99 trials. *Leukemia* 2007;21:2020-2024. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17625611>.
28. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia* 2009;23:2210-2221. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19798094>.
29. Zhou Y, Barlogie B, Shaughnessy JD, Jr. The molecular characterization and clinical management of multiple myeloma in the post-genome era. *Leukemia* 2009;23:1941-1956. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19657360>.

30. Moulopoulos LA, Dimopoulos MA, Weber D, et al. Magnetic resonance imaging in the staging of solitary plasmacytoma of bone. *J Clin Oncol* 1993;11:1311-1315. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8315427>.
31. Zamagni E, Cavo M. The role of imaging techniques in the management of multiple myeloma. *Br J Haematol* 2012;159:499-513. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22881361>.
32. Durie B, Waxman A, D'Agnolo A, Williams CM. Whole-body (18)F-FDG PET identifies high-risk myeloma. *J Nucl Med* 2002;43:1457-1463. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12411548>.
33. Schirrmeyer H, Bommer M, Buck AK, et al. Initial results in the assessment of multiple myeloma using 18F-FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:361-366. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12002711>.
34. Zamagni E, Patriarca F, Nanni C, et al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood* 2011;118:5989-5995. Available at: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/118/23/5989.abstract>.
35. Greipp PR, Lust JA, O'Fallon WM, et al. Plasma cell labeling index and beta 2-microglobulin predict survival independent of thymidine kinase and C-reactive protein in multiple myeloma. *Blood* 1993;81:3382-3387. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8507875>.
36. The International Myeloma Working G. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *British Journal of Haematology* 2003;121:749-757. Available at: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04355.x>.
37. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:3412-3420. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15809451>.
38. Blade J, Samson D, Reece D, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *Br J Haematol* 1998;102:1115-1123. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9753033>.
39. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2011;86:57-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21181954>.
40. Knowling MA, Harwood AR, Bergsagel DE. Comparison of extramedullary plasmacytomas with solitary and multiple plasma cell tumors of bone. *J Clin Oncol* 1983;1:255-262. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6668499>.
41. Dores GM, Landgren O, McGlynn KA, et al. Plasmacytoma of bone, extramedullary plasmacytoma, and multiple myeloma: incidence and survival in the United States, 1992-2004. *Br J Haematol* 2009;144:86-94. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19016727>.
42. Dimopoulos MA, Goldstein J, Fuller L, et al. Curability of solitary bone plasmacytoma. *J Clin Oncol* 1992;10:587-590. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1548521>.
43. Hu K, Yahalom J. Radiotherapy in the management of plasma cell tumors. *Oncology (Williston Park)* 2000;14:101-108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10680152>.
44. Creach KM, Foote RL, Neben-Wittich MA, Kyle RA. Radiotherapy for extramedullary plasmacytoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:789-794. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18707826>.

45. Tournier-Rangeard L, Lapeyre M, Graff-Caillaud P, et al. Radiotherapy for solitary extramedullary plasmacytoma in the head-and-neck region: A dose greater than 45 Gy to the target volume improves the local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1013-1017. Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16343803>>.
46. Reed V, Shah J, Medeiros LJ, et al. Solitary plasmacytomas: outcome and prognostic factors after definitive radiation therapy. *Cancer* 2011;117:4468-4474. Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21437886>>.
47. Gerry D, Lentsch EJ. Epidemiologic evidence of superior outcomes for extramedullary plasmacytoma of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;148:974-981. Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23482476>>.
48. Kato T, Tsukamoto E, Nishioka T, et al. Early detection of bone marrow involvement in extramedullary plasmacytoma by whole-body F-18 FDG positron emission tomography. *Clin Nucl Med* 2000;25:870-873. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11079582>.
49. Cesana C, Klersy C, Barbarano L, et al. Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20:1625-1634. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11896113>.
50. Mateos MV, Hernandez MT, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* 2013;369:438-447. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23902483>.
51. Bredella MA, Steinbach L, Caputo G, et al. Value of FDG PET in the assessment of patients with multiple myeloma. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:1199-1204. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15788594>.
52. Jadvar H, Conti PS. Diagnostic utility of FDG PET in multiple myeloma. *Skeletal Radiol* 2002;31:690-694. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12483429>.
53. Orchard K, Barrington S, Buscombe J, et al. Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography imaging for the detection of occult disease in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2002;117:133-135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11918544>.
54. Ocqueteau M, Orfao A, Almeida J, et al. Immunophenotypic characterization of plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined significance patients. Implications for the differential diagnosis between MGUS and multiple myeloma. *Am J Pathol* 1998;152:1655-1665. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9626070>.
55. Perez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G, et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood* 2007;110:2586-2592. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17576818>.
56. Quach H, Ritchie D, Stewart AK, et al. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDS) in multiple myeloma. *Leukemia* 2010;24:22-32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19907437>.
57. Avet-Loiseau H, Leleu X, Roussel M, et al. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients With t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p). *J Clin Oncol* 2010. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20644101>.
58. Chanan-Khan A, Sonneveld P, Schuster M, et al. Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study. *J Clin Oncol* 2008;26:4784-4790. Available at: <http://jco.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/29/4784>.

59. Mateos M, Hernandez J, Hernandez M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood* 2006;108:2165-2172. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16772605>.
60. Richardson P, Sonneveld P, Schuster M, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487-2498. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15958804>.
61. Vickrey E, Allen S, Mehta J, Singhal S. Acyclovir to prevent reactivation of varicella zoster virus (herpes zoster) in multiple myeloma patients receiving bortezomib therapy. *Cancer* 2009;115:229-232. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19090004>.
62. Mateos MV. Management of treatment-related adverse events in patients with multiple myeloma. *Cancer Treat Rev* 2010;36 Suppl 2:S24-32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20472185>.
63. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:4621-4629. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20823406>.
64. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:2609-2617. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12826635>.
65. Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2011;118:5752-5758; quiz 5982. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21849487>.
66. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2946-2955. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22802322>.
67. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet* 2010;376:2075-2085. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21146205>.
68. Kaufman JL, Nooka A, Vrana M, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for patients with symptomatic multiple myeloma: a retrospective study. *Cancer* 2010;116:3143-3151. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/pubmed/20564642>.
69. Rosinol L, Oriol A, Teruel AI, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood* 2012;120:1589-1596. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22791289>.
70. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia* 2009;23:1337-1341. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19225538>.
71. Einsele H, Liebisch P, Langer C, et al. Velcade, intravenous cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) induction for previously untreated multiple myeloma (German DSMM XIa Trial) [abstract]. *Blood* 2009;114:Abstract 131. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/131>.
72. Kumar S, Flinn I, Richardson PG, et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib,

dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood* 2012;119:4375-4382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22422823>.

73. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, et al. Once- versus twice-weekly bortezomib induction therapy with CyBorD in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010;115:3416-3417. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20413666>.

74. Zonder JA, Crowley J, Hussein MA, et al. Superiority of lenalidomide (Len) plus high-dose dexamethasone (HD) compared to HD alone as treatment of newly-diagnosed multiple myeloma (NDMM): Results of the randomized, double-blinded, placebo-controlled SWOG Trial S0232 [abstract]. *Blood* 2007;110:Abstract 77. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/110/11/77>.

75. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander N, et al. A randomized phase III trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by the eastern Cooperative Oncology Group [abstract]. *Blood* 2006;108:Abstract 799. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/108/11/799>.

76. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander N, et al. A randomized trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone (RD) versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone (Rd) in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group [abstract]. *Blood* 2007;110:Abstract 74. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/110/11/74>.

77. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:29-37. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/19853510>

78. Gay F, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Lenalidomide plus dexamethasone versus thalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma: a comparative analysis of 411 patients. *Blood* 2010;115:1343-1350. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008302>.

79. Zangari M, Tricot G, Polavaram L, et al. Survival effect of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma treated with lenalidomide and high-dose dexamethasone. *J Clin Oncol* 2010;28:132-135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/pubmed/19901114>.

80. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008;22:414-423. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18094721>.

81. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Impact of lenalidomide therapy on stem cell mobilization and engraftment post-peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed myeloma. *Leukemia* 2007;21:2035-2042. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17581613>.

82. Paripati H, Stewart AK, Cabou S, et al. Compromised stem cell mobilization following induction therapy with lenalidomide in myeloma. *Leukemia* 2008;22:1282-1284. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18216870>.

83. Kumar S, Giral S, Stadtmauer EA, et al. Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide-, lenalidomide-, or bortezomib-containing regimens. *Blood* 2009;114:1729-1735. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19561323>.

84. Richardson P, Weller E, Lonial S, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010;116:679-686. Available at: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/bloodjournal;116/5/679>.



85. Roussel M, Avet-Loiseau H, Moreau P, et al. Frontline therapy with bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (VRD) induction followed by autologous stem cell transplantation, VRD consolidation and lenalidomide maintenance in newly diagnosed multiple myeloma patients: primary results of the IFM 2008 phase II study [abstract]. Blood 2010;116:Abstract 624. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/624>.

86. Roussel M, Facon T, Moreau P, et al. Firstline treatment and maintenance in newly diagnosed multiple myeloma patients. Recent Results Cancer Res 2011;183:189-206. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21509686>.

87. Rajkumar S, Blood EA, Vesole D, et al. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2006;24:431-436. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16365178>.

88. Rifkin R, Gregory SA, Mohrbacher A, Hussein M. Pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, and dexamethasone provide significant reduction in toxicity compared with doxorubicin, vincristine, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a phase III multicenter randomized trial. Cancer 2006;106:848-858. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16404741>.

89. Arastu-Kapur S, Anderl JL, Kraus M, et al. Nonproteasomal targets of the proteasome inhibitors bortezomib and carfilzomib: a link to clinical adverse events. Clin Cancer Res 2011;17:2734-2743. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21364033>.

90. Kirk CJ, Jiang J, Muchamuel T, et al. The selective proteasome inhibitor carfilzomib is well tolerated in experimental animals with dose intensive administration [abstract]. Blood 2008;112:Abstract 2765. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/112/11/2765>.

91. Siegel DS, Martin T, Wang M, et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. Blood 2012;120:2817-2825. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22833546>.

92. Vij R, Wang M, Kaufman JL, et al. An open-label, single-arm, phase 2 (PX-171-004) study of single-agent carfilzomib in bortezomib-naive patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. Blood 2012;119:5661-5670. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22555973>.

93. Vij R, Wang M, Orlowski R, et al. Initial results of PX-171-003, an open-label, single-arm, phase II study of carfilzomib (CFZ) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM) [abstract]. Blood 2008;112:Abstract 865. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/112/11/865>.

94. Jakubowiak AJ, Dytfeld D, Griffith KA, et al. A phase 1/2 study of carfilzomib in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone as a frontline treatment for multiple myeloma. Blood 2012;120:1801-1809. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22665938>.

95. Korde N, Zingone A, Kwok M, et al. Phase II clinical and correlative study of carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (CRd) in newly diagnosed Multiple Myeloma (MM) patients [abstract]. Blood 2012;120:Abstract 732. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;120/21/732>.

96. Gregory WM, Richards MA, Malpas JS. Combination chemotherapy versus melphalan and prednisolone in the treatment of multiple myeloma: an overview of published trials. J Clin Oncol 1992;10:334-342. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1531068>.

97. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma:

randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:825-831. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16530576>.

98. Palumbo A, Brinchen S, Liberati AM, et al. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood* 2008;112:3107-3114. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18505783>.

99. Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 2007;370:1209-1218. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17920916>.

100. Hulin C, Facon T, Rodon P, et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3664-3670. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19451428>.

101. Palumbo A, Brinchen S, Liberati AM, et al. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood* 2008;112:3107-3114. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18505783>.

102. Waage A, Gimsing P, Juliusson G, et al. Melphalan-prednisone-thalidomide to newly diagnosed patients with multiple myeloma: A placebo controlled randomised phase 3 trial [abstract]. *Blood* 2007;110:Abstract 78. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/110/11/78>.

103. Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, et al. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 Study. *J Clin Oncol* 2010;28:3160-3166. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20516439>.

104. Kapoor P, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Melphalan and prednisone versus melphalan, prednisone and thalidomide for elderly and/or transplant ineligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *Leukemia* 2011;25:689-696. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21233832>.

105. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906-917. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18753647>.

106. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2013;31:448-455. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23233713>.

107. Yeh Y, Chambers J, Gaugris S, Jansen J. Indirect comparison of the efficacy of melphalan-prednisone-bortezomib relative to melphalan-prednisone-thalidomide and melphalan-prednisone for the first line treatment of Multiple myeloma [abstract]. *Blood* 2008;112:Abstract 2367. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/112/11/2367>.

108. Harousseau JL, Palumbo A, Richardson PG, et al. Superior outcomes associated with complete response in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with nonintensive therapy: analysis of the phase 3 VISTA study of bortezomib plus melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone. *Blood* 2010;116:3743-3750. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20628153>.

109. Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, et al. Efficacy and safety of three bortezomib-based combinations in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients: Results from all randomized patients in the community-based, phase 3b UPFRONT study [abstract]. *Blood* 2011;118:Abstract 478. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/118/21/478>.

110. Badros A, Barlogie B, Morris C, et al. High response rate in refractory and poor-risk multiple myeloma after allotransplantation using a nonmyeloablative conditioning regimen and donor lymphocyte infusions. *Blood* 2001;97:2574-2579. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11313244>.
111. Kroger N, Sayer HG, Schwerdtfeger R, et al. Unrelated stem cell transplantation in multiple myeloma after a reduced-intensity conditioning with pretransplantation antithymocyte globulin is highly effective with low transplantation-related mortality. *Blood* 2002;100:3919-3924. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393448>.
112. Moreau P, Facon T, Attal M, et al. Comparison of 200 mg/m<sup>2</sup> melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m<sup>2</sup> 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;99:731-735. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11806971>.
113. Somlo G, Spielberger R, Frankel 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;17:174-182. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21047977>.
114. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *N Engl J Med* 1996;335:91-97. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8649495>.
115. Child J, Morgan G, Davies F, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:1875-1883. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12736280>.
116. Barlogie B, Kyle R, Anderson K, 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;24:929-936. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16432076>.
117. Femand J, Katsahian S, Divine M, et al. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. *J Clin Oncol* 2005;23:9227-9233. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16275936>.
118. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Superior complete response rate and progression-free survival after autologous transplantation with up-front velcade-thalidomide-dexamethasone compared with thalidomide-dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma [abstract] *Blood* 2008;112:Abstract 158. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/112/11/158>.
119. Femand JP, Ravaud P, Chevret S, 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;92:3131-3136. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9787148>.
120. Harousseau JL, Mathiot C, Attal M, et al. Bortezomib/dexamethasone versus VAD as induction prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in previously untreated multiple myeloma (MM): Updated data from IFM 2005/01 trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26:Abstract 8505. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15\\_suppl/8505](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/8505).
121. Harousseau J, Avet-Loiseau H, Attal M, et al. High complete and very good partial response rates with bortezomib--dexamethasone as induction prior to ASCT in newly diagnosed patients with high-risk myeloma: Results of the IFM2005-01 phase 3 trial [abstract]. *Blood*

2009;114:Abstract 353. Available at:

<http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/353>.

122. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. A phase III study of double autotransplantation incorporating bortezomib–thalidomide–dexamethasone (VTD) or thalidomide–dexamethasone (TD) for multiple myeloma: superior clinical outcomes with VTD compared to TD [abstract]. Blood 2009;114:Abstract 351. Available at:

<http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/351>.

123. Hahn T, Wingard J, Anderson K, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of multiple myeloma: an evidence-based review. Biol Blood Marrow Transplant 2003;9:4-37. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12533739>.

124. Kumar S, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation for multiple myeloma poorly responsive to initial therapy. Bone Marrow Transplant 2004;34:161-167. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15133489>.

125. Attal M, Harousseau J, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med 2003;349:2495-2502. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14695409>.

126. Stadtmauer EA. Multiple myeloma, 2004--one or two transplants? N Engl J Med 2003;349:2551-2553. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14695416>.

127. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. J Clin Oncol 2007;25:2434-2441. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17485707>.

128. Sonneveld P, van der Holt B, Segeren C, et al. Intensive versus double intensive therapy in untreated multiple myeloma: Updated

analysis of the randomized phase III study HOVON 24 MM [abstract]. Blood 2004;104:Abstract 948. Available at:

<http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/104/11/948>.

129. Goldschmidt H. Single vs double high-dose therapy in multiple myeloma: second analysis of the GMMG-HD2 trial Haematologica 2005;90(s1):Abstract 38 Available at: Not Available.

130. Barlogie B, Attal M, Crowley J, et al. Long-term follow-up of autotransplantation trials for multiple myeloma: update of protocols conducted by the intergroupe francophone du myelome, southwest oncology group, and university of arkansas for medical sciences. J Clin Oncol 2010;28:1209-1214. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20085933>.

131. Cook G, Liakopoulou E, Pearce R, et al. Factors Influencing the Outcome of a Second Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) in Relapsed Multiple Myeloma: A Study from the British Society of Blood and Marrow Transplantation Registry. Biol Blood Marrow Transplant 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21565277>.

132. Olin RL, Vogl DT, Porter DL, et al. Second auto-SCT is safe and effective salvage therapy for relapsed multiple myeloma. Bone Marrow Transplant 2009;43:417-422. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18850013>.

133. Burzynski JA, Toro JJ, Patel RC, et al. Toxicity of a second autologous peripheral blood stem cell transplant in patients with relapsed or recurrent multiple myeloma. Leuk Lymphoma 2009;50:1442-1447. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19637091>.

134. Alvares CL, Davies FE, Horton C, et al. The role of second autografts in the management of myeloma at first relapse. Haematologica 2006;91:141-142. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434386>.

135. Fenk R, Liese V, Neubauer F, et al. Predictive factors for successful salvage high-dose therapy in patients with multiple myeloma relapsing after autologous blood stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21657961>.

136. Auner HW SR, Rone A, Chaidos A, Giles C, Kanfer E, Macdonald DH, Marin D, Milojkovic D, Pavlu J, Apperley JF, Rahemtulla A. Salvage autologous stem cell transplantation for multiple myeloma relapsing or progressing after up-front autologous transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2013;[epub ahead of print]. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23387937>.

137. Jimenez-Zepeda VH, Mikhael J, Winter A, et al. Second autologous stem cell transplantation as salvage therapy for multiple myeloma: Impact on progression-free and overall survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:773-779. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22062804>.

138. Sellner L, Heiss C, Benner A, et al. Autologous retransplantation for patients with recurrent multiple myeloma: A single-center experience with 200 patients. *Cancer* 2013;119:2438-2446. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23576287>.

139. Shah N, Ahmed F, Bashir Q, et al. Durable remission with salvage second autotransplants in patients with multiple myeloma. *Cancer* 2012;118:3549-3555. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22086552>.

140. Kyle RA. High-dose therapy in multiple myeloma and primary amyloidosis: an overview. *Semin Oncol* 1999;26:74-83. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10073564>.

141. Kumar A, Loughran T, Alsina M, et al. Management of multiple myeloma: a systematic review and critical appraisal of published studies. *Lancet Oncol* 2003;4:293-304. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12732167>.

142. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med* 2007;356:1110-1120. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17360989>.

143. Rosinol L, Perez-Simon JA, Sureda A, et al. A prospective PETHEMA study of tandem autologous transplantation versus autograft followed by reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2008;112:3591-3593. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18612103>.

144. Garban F, Attal M, Michallet M, et al. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood* 2006;107:3474-3480. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16397129>.

145. Stadtmauer E, Krishnan A, Pasquini M, et al. Tandem autologous stem cell transplants (auto-auto) with or without maintenance therapy versus single autologous transplant followed by HLA-matched sibling non- myeloablative allogeneic stem cell transplant (auto-allo) for patients (pts) with high risk (HR) multiple myeloma (MM): Results from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT-CTN) 0102 trial [abstract]. *Blood* 2010;116:Abstract 526. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/526>.

146. Bjorkstrand B, Iacobelli S, Hegenbart U, et al. Tandem autologous/reduced-intensity conditioning allogeneic stem-cell transplantation versus autologous transplantation in myeloma: long-term follow-up. *J Clin Oncol* 2011;29:3016-3022. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21730266>.

147. Badros A, Barlogie B, Morris C, et al. High response rate in refractory and poor-risk multiple myeloma after allotransplantation using a nonmyeloablative conditioning regimen and donor lymphocyte infusions. *Blood* 2001;97:2574-2579. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11313244>.

148. Maloney D, Molina A, Sahebi F, et al. Allografting with nonmyeloablative conditioning following cytoreductive autografts for the treatment of patients with multiple myeloma. *Blood* 2003;102:3447-3454. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12855572>.
149. Crawley C, Lalancette M, Szydlo R, et al. Outcomes for reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT. *Blood* 2005;105:4532-4539. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15731182>.
150. de Lavallade H, El-Cheikh J, Faucher C, et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic SCT as salvage treatment for relapsed multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:953-960. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18297115>.
151. Zeiser R, Bertz H, Spyridonidis A, et al. Donor lymphocyte infusions for multiple myeloma: clinical results and novel perspectives. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:923-928. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15361911>.
152. van de Donk NW, Kroger N, Hegenbart U, et al. Prognostic factors for donor lymphocyte infusions following non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:1135-1141. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16757975>.
153. Lokhorst HM, Wu K, Verdonck LF, et al. The occurrence of graft-versus-host disease is the major predictive factor for response to donor lymphocyte infusions in multiple myeloma. *Blood* 2004;103:4362-4364. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14976044>.
154. Lokhorst HM, Schattenberg A, Cornelissen JJ, et al. Donor lymphocyte infusions for relapsed multiple myeloma after allogeneic stem-cell transplantation: predictive factors for response and long-term outcome. *J Clin Oncol* 2000;18:3031-3037. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10944138>.
155. Lokhorst HM, Schattenberg A, Cornelissen JJ, et al. Donor leukocyte infusions are effective in relapsed multiple myeloma after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1997;90:4206-4211. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9354693>.
156. Salama M, Nevill T, Marcellus D, et al. Donor leukocyte infusions for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:1179-1184. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11149728>.
157. Tricot G, Vesole DH, Jagannath S, et al. Graft-versus-myeloma effect: proof of principle. *Blood* 1996;87:1196-1198. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8562947>.
158. Ayuk F, Shimoni A, Nagler A, et al. Efficacy and toxicity of low-dose escalating donor lymphocyte infusion given after reduced intensity conditioning allograft for multiple myeloma. *Leukemia* 2004;18:659-662. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14671630>.
159. Brinker BT, Waller EK, Leong T, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves overall survival after autologous hematopoietic progenitor cell transplantation for multiple myeloma. *Cancer* 2006;106:2171-2180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16598756>.
160. Attal M, Harousseau J, Leyvraz S, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006;108:3289-3294. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16873668>.
161. Morgan GJ, Jackson GH, Davies FE, et al. Maintenance thalidomide may improve progression free but not overall survival: Results from the Myeloma IX maintenance randomization [Abstract]. *Blood* 2008;112:Abstract 565. Available at: [http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/112/11/656?s\\_id=30a5e7ca-2089-4323-abd2-be3e5180477a](http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/112/11/656?s_id=30a5e7ca-2089-4323-abd2-be3e5180477a).
162. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2006;354:1021-1030. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16525139>.

163. Spencer A, Prince M, Roberts A, et al. First analysis of the Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) Trial of thalidomide and alternate day prednisolone following autologous stem cell transplantation (ASCT) for patients with multiple myeloma (ALLG MM6) [abstract]. Blood 2006;108:Abstract 58. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/108/11/58>.

164. Stewart AK, Trudel S, Bahlis NJ, et al. A randomized phase 3 trial of thalidomide and prednisone as maintenance therapy after ASCT in patients with MM with a quality-of-life assessment: the National Cancer Institute of Canada Clinicals Trials Group Myeloma 10 Trial. Blood 2013;121:1517-1523. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23297129>.

165. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med 2012;366:1782-1791. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22571202>.

166. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med 2012;366:1770-1781. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22571201>.

167. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. N Engl J Med 2012;366:1759-1769. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22571200>.

168. Kneppers E, van der Holt B, Kersten MJ, et al. Lenalidomide maintenance following non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma is not feasible: results of the HOVON 76 trial. Blood 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21690556>.

169. Usmani SZ, Sexton R, Hoering A, et al. Second malignancies in total therapy 2 and 3 for newly diagnosed multiple myeloma: influence of thalidomide and lenalidomide during maintenance. Blood

2012;120:1597-1600. Available at: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/120/8/1597.abstract>.

170. Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin RM, et al. Phase 3b UPFRONT study: safety and efficacy of weekly bortezomib maintenance therapy after bortezomib-based induction regimens in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients [abstract]. Blood 2010;116:Abstract 619. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/619>.

171. Browman GP, Bergsagel D, Sicheri D, et al. Randomized trial of interferon maintenance in multiple myeloma: a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 1995;13:2354-2360. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7666094>.

172. Fritz E, Ludwig H. Interferon-alpha treatment in multiple myeloma: meta-analysis of 30 randomised trials among 3948 patients. Ann Oncol 2000;11:1427-1436. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11142483>.

173. Shustik C, Belch A, Robinson S, et al. A randomised comparison of melphalan with prednisone or dexamethasone as induction therapy and dexamethasone or observation as maintenance therapy in multiple myeloma: NCIC CTG MY.7. Br J Haematol 2007;136:203-211. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17233817>.

174. Rosinno L, Oriol A, Teruel AI, et al. Maintenance therapy after stem-cell transplantation for multiple myeloma with bortezomib/thalidomide Vs. thalidomide Vs. alfa2b-interferon: Final results of a phase III pethema/GEM randomized trial [abstract]. Blood 2012;120:Abstract 334. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;120/21/334>.

175. Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez J, et al. Maintenance therapy with bortezomib plus thalidomide or bortezomib plus prednisone in elderly multiple myeloma patients included in the GEM2005MAS65 trial.

Blood 2012;120:2581-2588. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22889759>.

176. Richardson P, Sonneveld P, Schuster M, et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. Blood 2007;110:3557-3560. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17690257>.

177. Jagannath S, Richardson PG, Sonneveld P, et al. Bortezomib appears to overcome the poor prognosis conferred by chromosome 13 deletion in phase 2 and 3 trials. Leukemia 2007;21:151-157. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17096017>.

178. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. Lancet Oncol 2011;12:431-440. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21507715>.

179. Arnulf B, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Updated survival analysis of a randomized, phase 3 study of subcutaneous versus intravenous bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma. Haematologica 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22689676>.

180. Orlowski R, Nagler A, Sonneveld P, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. J Clin Oncol 2007;25:3892-3901. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17679727>.

181. Mikhael JR, Belch AR, Prince HM, et al. High response rate to bortezomib with or without dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: results of a global phase 3b expanded access program. Br J Haematol 2009;144:169-175. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19036114>.

182. Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. Br J Haematol 2004;127:165-172. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15461622>.

183. Jagannath S, Richardson PG, Barlogie B, et al. Bortezomib in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with less than optimal response to bortezomib alone. Haematologica 2006;91:929-934. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16818280>.

184. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2007;357:2123-2132. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18032762>.

185. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. N Engl J Med 2007;357:2133-2142. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18032763>.

186. Richardson P, Jagannath S, Hussein M, et al. A multicenter, single-arm, open-label study to evaluate the efficacy and safety of single-agent lenalidomide in patients with relapsed and refractory multiple myeloma; preliminary Results [abstract]. Blood 2005;106:Abstract 1565. Available at:  
<http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/106/11/1565>.

187. Richardson PG, Weller E, Jagannath S, et al. Multicenter, phase I, dose-escalation trial of lenalidomide plus bortezomib for relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma. J Clin Oncol 2009;27:5713-5719. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786667>.

188. Anderson KC, Jagannath S, Jakubowiak A, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma (MM): Encouraging outcomes and tolerability in a phase II study [abstract]. J Clin Oncol 2009;27:Abstract 8536. Available at:  
<http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/15S/8536>.



189. Richardson PG, Jagannath S, Jakubowiak AJ, et al. Phase II Trial of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients (pts) with relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma (MM): updated efficacy and safety data after >2 years of follow-up [abstract]. *Blood* 2010;116:Abstract 3049. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/3049>.

190. Morgan GJ, Schey SA, Wu P, et al. Lenalidomide (Revlimid), in combination with cyclophosphamide and dexamethasone (RCD), is an effective and tolerated regimen for myeloma patients. *Br J Haematol* 2007;137:268-269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17408469>.

191. Davies FE, Wu P, Jenner M, et al. The combination of cyclophosphamide, velcade and dexamethasone induces high response rates with comparable toxicity to velcade alone and velcade plus dexamethasone. *Haematologica* 2007;92:1149-1150. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17650451>.

192. Kropff M, Bisping G, Schuck E, et al. Bortezomib in combination with intermediate-dose dexamethasone and continuous low-dose oral cyclophosphamide for relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol* 2007;138:330-337. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17614819>.

193. Palumbo A, Giaccone L, Bertola A, et al. Low-dose thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage therapy for advanced myeloma. *Haematologica* 2001;86:399-403. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11325646>.

194. Anagnostopoulos A, Weber D, Rankin K, et al. Thalidomide and dexamethasone for resistant multiple myeloma. *Br J Haematol* 2003;121:768-771. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12780791>.

195. Palumbo A, Bertola A, Falco P, et al. Efficacy of low-dose thalidomide and dexamethasone as first salvage regimen in multiple

myeloma. *Hematol J* 2004;5:318-324. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15297848>.

196. Alexanian R, Weber D, Anagnostopoulos A, et al. Thalidomide with or without dexamethasone for refractory or relapsing multiple myeloma. *Semin Hematol* 2003;40:3-7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15015890>.

197. Lee C, Barlogie B, Munshi N, et al. DTPACE: an effective, novel combination chemotherapy with thalidomide for previously treated patients with myeloma. *J Clin Oncol* 2003;21:2732-2739. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12860952>.

198. Rajkumar SV, Fonseca R, Dispenzieri A, et al. Thalidomide in the treatment of relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2000;75:897-901. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10994824>.

199. Mohty M, Attal M, Marit G, et al. Thalidomide salvage therapy following allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma: a retrospective study from the Intergrroupe Francophone du Myelome (IFM) and the Societe Francaise de Greffe de Moelle et Therapie Cellulaire (SFGM-TC). *Bone Marrow Transplant* 2005;35:165-169. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15531895>.

200. Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999;341:1565-1571. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10564685>.

201. Waage A, Gimsing P, Juliusson G, et al. Early response predicts thalidomide efficiency in patients with advanced multiple myeloma. *Br J Haematol* 2004;125:149-155. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15059136>.

202. Kropff M, Baylon HG, Hillengass J, et al. Optimum dose of thalidomide for relapsed multiple myeloma [abstract]. *Blood* 2009;114:Abstract 959. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/959>.

203. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, et al. Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: The MMVAR/IFM 2005-04 randomized phase III trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2012;30:2475-2482. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22585692>.
204. Siegel DS, Martin T, Wang M, et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22833546>.
205. Vij R, Siegel DS, Jagannath S, et al. An open-label, single-arm, phase 2 study of single-agent carfilzomib in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma who have been previously treated with bortezomib. *Br J Haematol* 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22845873>.
206. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01080391>.
207. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01568866>.
208. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01302392>.
209. Gorgun G, Calabrese E, Soydan E, et al. Immunomodulatory effects of lenalidomide and pomalidomide on interaction of tumor and bone marrow accessory cells in multiple myeloma. *Blood* 2010;116:3227-3237. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20651070>.
210. Richardson PG, Siegel D, Baz R, et al. Phase I study of pomalidomide MTD, safety and efficacy in patients with refractory multiple myeloma who have received lenalidomide and bortezomib. *Blood* 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23243282>.
211. Richardson PG, Siegel DS, Vij R, et al. Randomized, Open Label Phase 1/2 Study of Pomalidomide (POM) Alone or in Combination with low-dose dexamethasone (LoDex) in patients (Pts) with relapsed and refractory multiple myeloma who have received prior treatment that includes lenalidomide (LEN) and bortezomib (BORT): Phase 2 results [abstract]. *Blood* 2011;118:Abstract 634. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/118/21/634>.
212. Jagannath S, Hofmeister CC, Siegel DS, et al. Pomalidomide (POM) with low-dose dexamethasone (LoDex) in Patients (Pts) with relapsed and refractory multiple myeloma who have received prior therapy with lenalidomide (LEN) and bortezomib (BORT): Updated phase 2 results and age subgroup analysis [abstract]. *Blood* 2012;120:Abstract 450. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;120/21/450>.
213. Dimopoulos MA, Lacy MQ, Moreau P, et al. Pomalidomide in combination with low-dose dexamethasone: demonstrates a significant progression free survival and overall survival advantage, in relapsed/refractory MM: A phase 3, multicenter, randomized, open-label study [abstract]. *Blood* 2012;120:LBA-6. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;120/21/LBA-6>.
214. Leleu X, Attal M, Arnulf B, et al. Pomalidomide plus low dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide refractory multiple myeloma: IFM 2009-02. *Blood* 2013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23319574>.
215. Lacy MQ, Allred JB, Gertz MA, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in myeloma refractory to both bortezomib and lenalidomide: comparison of 2 dosing strategies in dual-refractory disease. *Blood* 2011;118:2970-2975. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21690557>.
216. Lenhard RE, Jr., Oken MM, Barnes JM, et al. High-dose cyclophosphamide. An effective treatment for advanced refractory

multiple myeloma. Cancer 1984;53:1456-1460. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6697291>.

217. Lazzarino M, Corso A, Barbarano L, et al. DCEP (dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide, and cisplatin) is an effective regimen for peripheral blood stem cell collection in multiple myeloma. Bone Marrow Transplant 2001;28:835-839. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11781643>.

218. Dadacaridou M, Papanicolaou X, Maltesas D, et al. Dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide and cisplatin (DCEP) for relapsed or refractory multiple myeloma patients. J BUON 2007;12:41-44. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17436400>.

219. Knop S, Straka C, Haen M, et al. The efficacy and toxicity of bendamustine in recurrent multiple myeloma after high-dose chemotherapy. Haematologica 2005;90:1287-1288. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16154860>.

220. Michael M, Bruns I, Bolke E, et al. Bendamustine in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Eur J Med Res 2010;15:13-19. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20159666>.

221. Lentzsch S, O'Sullivan A, Kennedy RC, et al. Combination of bendamustine, lenalidomide, and dexamethasone (BLD) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma is feasible and highly effective: results of phase 1/2 open-label, dose escalation study. Blood 2012;119:4608-4613. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22451423>.

222. Badros A, Burger AM, Philip S, et al. Phase I study of vorinostat in combination with bortezomib for relapsed and refractory multiple myeloma. Clin Cancer Res 2009;15:5250-5257. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671864>.

223. Siegel DS, Dimopoulos MA, Yoon S-S, et al. Vantage 095: Vorinostat in combination with bortezomib in salvage multiple myeloma

patients: Final study results of a global phase 2b trial [abstract] Blood 2011;118:Abstract 480. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/118/21/480>.

224. Dimopoulos MA, Jagannath S, Yoon S-S, et al. Vantage 088: Vorinostat in combination with bortezomib in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: Results of a global, randomized phase 3 trial [abstract]. Blood 2011;118:Abstract 811. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/118/21/811>.

225. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. J Clin Oncol 1998;16:593-602. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469347>.

226. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. N Engl J Med 1996;334:488-493. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8559201>.

227. Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. J Clin Oncol 2001;19:558-567. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11208851>.

228. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. Br J Haematol 2006;134:620-623. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16889620>.

229. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. Lancet

2010;376:1989-1999. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21131037>.

230. Boyd K, Morgan G, Davies F, et al. Does zoledronic acid (ZOL) reduce skeletal-related events (SREs) and improve progression-free survival (PFS) in patients (Pts) with multiple myeloma (MM) with or without bone disease? MRC myeloma IX study results [abstract]. J Clin Oncol 2011;29:Abstract 8010. Available at:

[http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15\\_suppl/8010](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/8010).

231. Morgan GJ, Davies F, Gregory W, et al. Defining the biological subgroup of multiple myeloma patients which benefits maximally from the overall survival (OS) benefit associated with treatment with zoledronic acid (ZOL) [abstract]. J Clin Oncol 2011;29:Abstract 8083. Available at:

[http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15\\_suppl/8083](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/8083).

232. Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2012;5:CD003188. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22592688>.

233. Major PP, Coleman RE. Zoledronic acid in the treatment of hypercalcemia of malignancy: results of the international clinical development program. Semin Oncol 2001;28:17-24. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11346861>.

234. Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. J Clin Oncol 2001;19:558-567. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11208851>.

235. Pecherstorfer M, Steinhauer EU, Rizzoli R, et al. Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a randomized multicentric comparison to pamidronate. Support Care Cancer 2003;11:539-547. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12783289>.

236. Lindsley H, Teller D, Noonan B, et al. Hyperviscosity syndrome in multiple myeloma. A reversible, concentration-dependent aggregation of the myeloma protein. Am J Med 1973;54:682-688. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4701949>.

237. Ludwig H, Fritz E, Kotzmann H, et al. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. N Engl J Med 1990;322:1693-1699. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2342535>.

238. Osterborg A, Boogaerts MA, Cimino R, et al. Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma--a randomized multicenter study. The European Study Group of Erythropoietin (Epoetin Beta) Treatment in Multiple Myeloma and Non-Hodgkin's Lymphoma. Blood 1996;87:2675-2682. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8639883>.

239. Ikhtlaque N, Seshadri V, Kathula S, Baumann M. Efficacy of prophylactic warfarin for prevention of thalidomide-related deep venous thrombosis. Am J Hematol 2006;81:420-422. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16680743>.

240. Baz R, Li L, Kottke-Marchant K, et al. The role of aspirin in the prevention of thrombotic complications of thalidomide and anthracycline-based chemotherapy for multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2005;80:1568-1574. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16342649>.