多発性骨髄腫に対する自家造血幹細胞移植

中村 真, 角南一貴

独立行政法人国立病院機構岡山医療センター 血液内科

多発性骨髄腫の自家造血幹細胞移植 (autologous stem cell transplantation, ASCT) は若年者において従来の化学療法より優れる治療法として認識され、標準療法として確立されてきた。2000年代に入り、新規薬剤 (thalidomide, bortezomib, lenalidomide) が臨床で使用可能となり、それらを移植前寛解導入療法、移植前処置、移植後地固め・維持療法に組み込んだ臨床試験が様々報告され、従来と比べ治療成績がさらに向上しつつある。今後、新規薬剤を用いた治療戦略の変化により、CR率の改善やPFS, OSの延長が期待されている。最近では第二世代の新規薬剤 (carfilzomib, pomalidomide など) および抗体医薬 (elotuzumab, daratumumab) が開発されてきており、更なる治療成績の向上が期待されている。(日本造血細胞移植学会誌 3(3): 64-78, 2014.)

はじめに

多発性骨髄腫 (multiple myeloma, MM) は、形質細胞の単クローン性 (腫瘍性) 増殖と、その産物である単クローナル性免疫グロブリン (M蛋白) の血清・尿中増加および骨病変や腎障害などの臨床症状を特徴とする疾患である¹。

本症に対する化学療法として melphalan (MEL) と prednisolone (PSL) の併用 (MP療法) がおこなわれてきたが、奏効率は約50%、平均生存期間は約3年にとどまり、アルキル化剤を中心とした多剤併用療法も生存期間でMP療法に優ることはなかった²。1980年代になってMEL大量療法の有用性が報告され³、現在では自家造血幹細胞移植 (autologous stem cell transplantation, ASCT) 併用大量化学療法が若年者MMにおける標準的治療となっている。近年、thalidomide (THAL), lenalidomide (LEN), bortezomib (BOR) といった新規薬剤が登場し、従来の化学療法剤を凌ぐ画期的な成績が報告され^{4,5}、最近では寛解導入療法より使用され、従来の治療法より優れていることが報告されてきている⁶⁻⁹。さらに、ASCT後の強化維持療法についても検討され、良好な成績が報告されつつある¹⁰⁻¹²。本総説では、MMにおけるASCTの海外および我が国での歴史を概説し、現時点におけるエビデンスおよび今後の展望につき述べたいと思う。

ASCTの歴史および標準治療となった根拠

MMの大量化学療法は1983年にMcElwainとPowlesによって報告された³。彼らは高用量MELの一回投与が高リスク患者で完全奏効 (complete response, CR) への導入ができることを証明した。そして、MELの用量反応効果は後の大規模な試験で確認された¹³。高用量MELによって起こる長期の骨髄抑制を克服するために、自家造血幹細胞によるサポート (最初は再発設定で検討されたが、その後はup-front設定で導入された) は、Barlogieらによって提案された^{14,15}。1990年代には、末梢血幹細胞移植 (peripheral blood stem cell transplantation, PBSCT) が導入されて、造血の回復に関して骨髄移植より優れていることが示された¹⁶。よってPBSCがMMのASCTに対して推奨されている。ASCTの優れた奏効が認められたが、標準化学療法 (conventional chemotherapy, CC) と比較して、生存期間の延長が得られるかを証明することが必要であった。最初にIntergroupe Francophone du Myélome (IFM) より無作為化比較試験が報告され (IFM90試験)¹⁷、CCと比較し、ASCTの方がCR率は高く、無イベント生存期間 (event free survival, EFS) や全生存期間 (overall survival, OS) が延長するという結果であった。その後、the British Medical Research Council (MRC) より同様の報告がなされ¹⁸、65歳以下の若年者MMに関しては初回標準治療として認識されるようになった。ところが、その後

Submitted April 28, 2014; Accepted May 22, 2014

Key words: myeloma, autologous stem cell transplantation, novel agents

Correspondence: Kazutaka Sunami, MD, PhD, Department of Hematology, National Hospital Organization Okayama Medical Center, 1711-1, Tamasu, Kitaku, Okayama, 701-1192, Japan. E-mail: kazusuna@pop12.odn.ne.jp.

dx.doi.org/10.7889/hct.3.64 © The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.

Table. 1 Outcome of thalidomide-based induction regimen before autologous stem cell transplantation

Author	Regimen	Type of trial	Cycles of induction therapy	n	post-induction		post-transplantation		PFS	OS
					≥VGPR(%)	CR(%)	≥VGPR(%)	CR(%)		
Cavo et al. ²⁴	TD	Retrospective comparison	4	135	30*	NR	68*	NR	4-yr 51%*	5-yr 69%
	VAD		4	135	15	NR	49	NR	4-yr 31%	5-yr 53%
Macro et al. ²⁵	TD	Phase III	NR	100	34.7*	NR	44	NR	NR	NR
	VAD-like		NR	104	12.6	NR	42	NR	NR	NR
Lokhorst et al. ²⁶	TAD	Phase III	3	268	37*	3	66*	31*	Median 34 m*	median 73 m
	VAD		3	268	18	2	54	23	Median 25 m	Median 60 m
Morgan et al. ²⁷	CTD	Phase III	6	556	43.3*	13.0*	73.8*	50*	Median 27 m	NR
	CVAD		6	555	27.5	8.1	62.3	37.2	Median 25 m	Median 63 m

Abbreviation: TD, thalidomide, dexamethasone; VAD, vincristine, doxorubicin, dexamethasone; TAD, thalidomide, doxorubicin, dexamethasone; CTD, cyclophosphamide, thalidomide, dexamethasone; CVAD, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone; VGPR, very good partial response; CR, complete response; NR, not reported; *p<0.05

に報告された臨床試験では、無増悪生存期間（progression free survival, PFS）やOSに有意差が見られていないものもあった。そこで9つの臨床試験による2411例のメタ解析の結果、ASCTが奏効率（overall response rate, ORR）やPFSで有意に良好であったが、OSでは差が認められなかった¹⁹。しかし、試験ごとに方法が異なり、同率に評価することは困難であるが、PFSの延長が得られていることは、症状がなく、治療および治療毒性に曝されることのない期間（time without symptoms and treatment toxicity, TwiSTT）が延長することを意味し、生活の質（quality of life, QOL）の観点から、現在ではup-frontのASCTは有用と考えられている²⁰。

移植前寛解導入療法

移植前寛解導入療法は、①移植前処置前に腫瘍量を減少②PBSCの採取効率をアップ③移植治療可能な状態に改善、を目的に行われる。そこで寛解導入療法に求められるものは①高い奏効率②速やかな奏効③performance statusの早期改善④PBSC動員に無影響、である。特に今までの大規模な後方視的試験および前方向視試験の解析結果から移植前の治療効果と予後が関連することが示唆されており²¹⁻²³、移植前にvery good partial response（VGPR）以上の効果を得ることがよいとされている。近年はBORやTHAL, LENのようなimmunomodulatory drugs（iMiDs）の登場によりORRの向上、特にVGPR以上の効果が高率に得られるようになってきている。上記のことをふまえ、海外で行われた大規模な臨床試験の結果を薬剤別に概説する。

1) 化学療法

古くからMMの治療においてmelphalanはkey drugで

あり、一般的に寛解導入療法に使用されていた。しかしPBSC採取効率が悪くなるため、奏効率では同等でPBSC採取効率の高いvincristine + doxorubicin + dexamethasone（DEX）（VAD）もしくは大量DEX（HDD）が好んで使用されてきた。これらのregimenはVGPR以上の効果が得られにくく、新規薬剤との比較試験においても、効果の面で劣る結果が示されており、最近ではほとんど用いられることはなくなった。

2) THAL-based

THALを併用した寛解導入療法は従来の治療法と比べて、ORRは向上している。詳細はTable. 1に示す。イタリアのグループによるTHAL + DEX（TD）（Bologna2002）とVAD（Bologna96）との後方視的比較試験では、TDは≥PR, ≥VGPRの効果およびPFSは良好であったがOSに差がなかったと報告されている²⁴。Macroらの報告した前方視的比較試験では、寛解導入療法後のORR, ≥VGPRの効果は有意にTDのほうが良好であるという結果であったが、移植後では差がなかった²⁵。その後、オランダのグループよりTDにdoxorubicinを加えたTADとVADの前方視的比較試験が報告され、ORR, ≥VGPRの奏効率およびPFSはTADのほうが有意に良好であったが、イタリアグループと同様OSには差がなかった²⁶。イギリスの大規模試験であるMedical Research Council（MRC）myeloma IXでは、TDにcyclophosphamideを加えたCTDとVADにcyclophosphamideを加えたCVADとの前方視的比較試験を行い、ORR, ≥VGPRの奏効率はCTDが良好であった²⁷。しかし、PFSおよびOSには差を認めなかった。以上の結果より、寛解導入療法としてのTHALは従来の治療法と比べてORRは良好であることが示されたが、TDは≥VGPRの効果が乏しく、他の化学療法剤の併用が効果的と

Table. 2 Outocome of bortezomib-based induction regimen before autologous stem cell transplantation

Author	Regimen	Type of trial	Cycles of induction therapy	n	post-induction		post-transplantation		PFS	OS
					≥VGPR(%)	CR(%)	≥VGPR(%)	CR(%)		
Harousseau et al. ⁶	BD	Phase III	4	240	37.7*	5.8*	67.7*	39.5*	Median 36 m	3-yr 81.4%
	VAD		4	242	15.1	1.4	46.7	22.5	Median 29.7 m	3-yr 77.4%
Sonneveld et al. ⁸	BAD	Phase III	3	413	42*	7	76*	49*	Median 35 m*	5-yr 61%
	VAD		3	414	14	2	55	34	Median 28 m	5-yr 55%
Duerig et al. ²⁸	BCD	Phase III	3	251	37	8.4	NR	NR	NR	NR
	BAd		3	251	34.3	4.4	NR	NR	NR	NR

Abbreviation: BD, bortezomib, dexamethasone; VAD, vincristine, doxorubicin, dexamethasone; BAD, bortezomib, doxorubicin, dexamethasone; BCD, bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone; BAd, bortezomib, doxorubicine, low dose dexamethasone; VGPR, very good partial response; CR, complete response; PFS, progression free survival; OS overall survival; NR, not reported; *p<0.05

思われる。しかし、移植後の生存期間はCCと比べてあまり向上しておらず、THAL-basedの寛解導入療法の有用性は低いと思われる。

3) BOR-based

BOR-based寛解導入療法は最近よく用いられているレジメンである。詳細はTable. 2に示す。HarousseauらはBOR + DEX (BD) とVADの比較試験を報告した⁶。どちらも4サイクル施行した結果、BDのほうがCR + VGPRは良好であった。PFSはBDが良好な傾向であったが、OSには差がなかった。SonneveldらはVADとBDにdoxorubicinを加えたBADの比較試験を報告した⁸。どちらも3サイクル施行した結果、CR + VGPRはBADのほうが良好であった。PFSはBADのほうが優れていたが、OSに関しては統計学的には有意差は見られなかったもののBADの方で良好な傾向があった。以上の報告から、BOR-based寛解導入療法は有効であると思われる。最近ドイツから、BOR + doxorubicin + low-dose DEX (BAd) とBDにcyclophosphamideを加えたBCDの比較試験が報告された。CR, ≥ VGPR, ≥ PRはそれぞれ4.4% vs 8.4%, 34.3% vs 37.0%, 72.1% vs 78.1%であり、BCDはBAdと比べ治療効果に関して非劣性が示された²⁸。全有害事象の割合は両群とも差がないが、grade 3以上の好中球減少はBCDに多く、重篤な有害事象および治療関連死亡に関してはBAdの方が多い結果であった。よってBCDも移植前寛解導入療法として十分使用できるものと考えられる。

4) LEN-based

LENを移植前寛解導入療法として検討した報告は非常に限られており、ほとんどがASCT施行群、非施行群も含めて解析しているため、現時点では十分な評価が困難である。Mayo ClinicではLEN + DEXを施行した症例とTDを施行した症例を後方視的に比較した結果、ORR、無増悪

期間 (time to progression, TTP), PFSおよびOSいずれもLENのほうが良好であった²⁹。Southwest Oncology Group (SWOG) で行われたLEN + DEXとプラセボ + DEXとの比較試験では、ORR, CR + VGPR, CRはLEN + DEXのほうが良好であった³⁰。Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) で行われたLEN + high-dose DEX (LD) とLEN + low-dose DEX (Ld) との比較試験ではORRやCR + VGPRはLDが優れていたが、OSはLdのほうが良好であったと報告されている³¹。最近、Palumboらより、Rdによる寛解導入療法後にPBSCTを行う群 (MEL200) とmelphalan + prednisone + LEN (MPL) を行う群を比較する前向き試験の結果が報告された³²。Ldは移植前に4サイクル施行するが、今までの報告と比べ治療成績は同等であった。以上よりLENも初期治療における有効性が示されている。

5) 新規薬剤の組み合わせ

これまでは新規薬剤1剤と既存の化学療法剤または副腎皮質ステロイドの併用療法を紹介したが、最近では新規薬剤併用による臨床試験の報告がみられ、有望な成績が得られつつある。Table. 3にその比較試験の成績を示す。CavoらはTDとBOR + TD (BTD) の比較試験を報告した⁷。寛解導入療法後のCR + VGPRはVTDのほうが良好であった。PFSはBTDが良好であったが、OSにはまだ差がみられていない。RosinolらはVBMCP/VBAD (vincristine, carmustine, MEL, cyclophosphamide, PSL/vincristine, carmustine, doxorubicin, DEX) 後にBORを追加投与する治療法、TD, BTDの3群を比較した試験を報告した⁹。ORR, ≥ VGPRおよびCRはBTDが最も良好であった。PFSはBTDが一番良好だったが、OSには差がなかった。MoreauらはBDとbortezomibの投与量を1.0 mg/m²に、THALを100 mg/日に減量したbtDの比較試験を報告した³³。≥ VGPRの効果はbtDのほうが良好で

Table 3 Outcome of combination therapy with novel agents after autologous stem cell transplantation

Author	Regimen	Type of trial	Cycles of induction therapy	n	post-induction		post-transplantation		PFS	OS
					≥VGPR(%)	CR(%)	≥VGPR(%)	CR(%)		
Cavo et al. ⁷	BTd	Phase III	4	236	62*	19*	89*	58*	3-yr 68%*	3-yr 86%*
	Td		4	238	28	5	74	41	3-yr 56%	3-yr 84%
Rosñol et al. ⁹	VBMP/Bor	Phase III	6	129	36	21	NR	38	Median 35.3 m	4-yr 70%
	BTd		6	130	60*	35*	NR	46*	Median 56.2 m*	4-yr 74%
	Td		6	127	29	14	NR	24	Median 28.2 m	4-yr 65%
Moreau et al. ³³	btD	Phase III	4	100	49*	13	74*	29	Median 26 m	NR
	BD		4	99	36	12	58	31	Median 30 m	NR
Kumar et al. ³⁴	BDCL	Phase II	4	40	33	5	NR	NR	NR	NR
	BDL		4	41	32	7	NR	NR	NR	NR
	BDC		4	32	13	3	NR	NR	NR	NR
	BDC-mod		4	17	41	12	NR	NR	NR	NR
Ludwig et al. ³⁵	BTd	Phase II	4	49	69	31	89	76	Median 25.1 m	3-yr 80%
	BTDC		4	49	69	35	82	69	Median 23.5	3-yr 79.7%

Abbreviation: BTd, bortezomib, thalidomide, dexamethasone; Td, thalidomide, dexamethasone; VBMP, vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide, dexamethasone; Bor, bortezomib; btD, reduced-dose bortezomib, thalidomide, dexamethasone; BDCL: bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, lenalidomide; BDL, bortezomib, dexamethasone, lenalidomide; BDC, bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide; BTDC, bortezomib, thalidomide, dexamethasone, cyclophosphamide; VGPR, very good partial response; CR, complete response; NR, not reported; *p<0.05

あったがPFS, OSに差を認めていない。Sonneveldらは、今まで報告されている未治療移植適応MMに対する大規模な第Ⅲ相試験の症例を統合し、BOR-basedの寛解導入療法を行った群と非BOR-based (THAL-baseやCC) にわけて治療効果および安全性を比較解析した結果を報告した³⁴。CR + near-CR (nCR: 蛋白電気泳動では陰性であるが免疫固定法では陽性) (38% vs 24%), PFS (35.9 ヶ月 vs 28.6 ヶ月) および3年OS (79.7% vs 74.7%) ともbortezomib-basedが良好であった。末梢神経障害はBOR-basedが重症度および頻度が高かったが (34% vs 17%), 寛解導入療法時の死亡例の増加はみられなかったと報告している。KumarらはBOR (B), DEX (D), LEN (L) およびcyclophosphamide (C) を3~4剤併用した無作為化比較第Ⅱ相試験 (EVOLUTION study) を報告した³⁵。BDCL, BDL, BDC, BDC-mod (day 15にCを追加) で比較した結果, どの併用療法もVGPR以上の導入率は良好であったが, 4剤併用したBDCLは3剤併用のBDR, BDCと比較して成績の向上は期待されたほど得られなかった。また最近, BTdとBTDCにcyclophosphamideを加えたBTDCの無作為化比較第Ⅱ相試験の結果が報告された³⁶。CR + VGPR率やフローサイトメトリーによる微小残存病変の消失は両者とも高率でほぼ同等であり, PFSおよびOSに差がないが, BTDCはBTdと比べ毒性の増加, health-related quality of life (HRQoL) の低下があり, 安

全性に問題があるとして, cyclophosphamide追加の有効性が示されなかった。

6) 本邦で望ましい移植前寛解導入療法は?

上述の寛解導入療法においてVGPR以上の奏効が高率に得られる治療法はbortezomib-based regimenであり, 2剤併用より3剤併用の方がより高い奏効率が得られている。4剤併用は3剤併用と比べ奏効率は変わらず, むしろ毒性が増強するため推奨されない。とくにbortezomibとiMIDsとの併用療法は有効性が高い。効果の面から考えるとbortezomib, iMIDs, 副腎皮質ステロイドの3剤併用療法がよいと思われるが, 本邦では保険診療上, 初発治療に使用できる薬剤は, 化学療法剤とbortezomibである。実臨床ではこれらの薬剤を組み合わせた3剤併用療法を選択することが望ましいと考える。現状ではBADかもしくはBCDを用いることとなろう。しかし, これらの治療法は本邦において有効性と安全性を検証した臨床試験の報告がないため, 今後検討する必要がある。

自家末梢血幹細胞採取

ASCT前寛解導入療法は高い奏効率が得られること以外に末梢血幹細胞採取に悪影響を及ぼさないレジメンを選択することが重要である。従来はアルキル化剤を使用する

Table. 4 Reports of peripheral blood stem cell collection after induction therapy

Author	Treatment	No.	Type of trial	Mobilization regimen	CD34 yields(median) (x10 ⁶ /kg)(range)	Days of leulapheresis (range)	Failed collection % (definition)
Cavo et.al. ³⁶	TD	100	Matched pair analysis	CY + G-CSF	7.85	2	17 (< 4 x 10 ⁶ /kg)
	VAD	100			10.5	2	12
Breitkreutz et al. ³⁷	TAD	93	Phase III (GMMG-HD3)	CAD + G-CSF	9.8 (2-33.6)	1 (1-6)	4 (< 2.5 x 10 ⁶ /kg)
	VAD	105			10.9 (3-36)	1 (1-7)	7
Breitkreutz et al. ³⁷	TAD	100	Phase III (HOVON-50)	CAD + G-CSF	7.4 (2-33)	1 (1-4)	3 (< 2.5 x 10 ⁶ /kg)
	VAD	100			9.4 (0-48.7)	1 (1-4)	5
Harousseau et al. ⁶	BD	240	Phase III (IFM 2005-01)	G-CSF	6.8	2.0 (mean)	4 (< 2 x 10 ⁶ /kg)
	VAD	242			8.4	1.6 (mean)	2
Sonneveld et al. ⁸	BAD	150	Phase III (HOVON-65)	CY + G-CSF	10.48 (4-37)	1 (1-5)	NR
	VAD	150			9.26 (4.1-37.6)	1 (1-4)	NR
Cavo et al. ⁷	TD	207	Phase III (GIMEMA)	CY + G-CSF	9.75 (6.6-14.3)	NR	5 (< 4 x 10 ⁶ /kg)
	BTDC	219			10.76 (7.0-13.9)	NR	5
Rajkumar et al. ³¹	LD	223	Phase III (E4A03)	Various	NR	NR	3 (NR)
	Ld	220			NR	NR	3
Palumbo et al. ³²	Ld	402	Phase III (GIMEMA)	CY + G-CSF	8.7	NR	9 (< 4 x 10 ⁶ /kg)
Kumar et al. ³⁴	BDCL	25	Phase II (EVOLUTION)	G-CSF	6.8 (0.3-21)	NR	8 (< 2.5 x 10 ⁶ /kg)
	BDL	26			7.8 (2.2-25.9)	NR	7
	BDC	14			7.95 (3.1-17.6)	NR	0
	BDC-Mod	10			7.75 (2.1-20)	NR	12
Ludwig et al. ³⁵	BTDC	48	Phase II	NR	7.38 (NR)	1 (median)	NR
	BTDC	41			8.00 (NR)	1 (median)	NR

Abbreviation: TD, thalidomide, dexamethasone; VAD, vincristine, doxorubicin, dexamethasone; BD, bortezomib, dexamethasone; BTDC, bortezomib, thalidomide, dexamethasone; LD, lenalidomide, high dose dexamethasone; Ld, lenalidomide, low-dose dexamethasone; BDCL: bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, lenalidomide; BDL, bortezomib, dexamethasone, lenalidomide; BDC, bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide; BTDC, bortezomib, thalidomide, dexamethasone, cyclophosphamide; CY, cyclophosphamide; CAD, cyclophosphamide, doxorubicin, dexamethasone; NR, not reported

と末梢血幹細胞採取量が低下するといわれており、末梢血幹細胞採取に影響の及ぼさないDEXかVADが使用されてきた。Table. 4に新規薬剤を用いた寛解導入療法にて末梢血幹細胞採取を評価した報告のまとめを示す。THALに関しては末梢血幹細胞動員および採取に関しては一般的にあまり悪影響を及ぼすことはないようである^{37,38}。BORはBD, BTDC, BADとも十分な末梢血幹細胞が採取できており、悪影響を及ぼすことはないと考えられる⁶⁻⁸。アルキル化剤との併用は、poor mobilizationの可能性が示唆されるが、cyclophosphamideとの併用では十分量が採取できているようである^{35,36}。LENはTHALと異なり副作用として骨髄抑制が一般的であり、このことが末梢血幹細胞採取に影響を及ぼすのではないかと懸念がもたれた。LENを用いた寛解導入療法はその他の方法と比べて、末梢血幹細胞採取量が少ない傾向があり、報告によっては移植に必要な十分な幹細胞が高率に採取できていない。しかしながら、

poor mobilizationが高率であった報告ではG-CSF単独で動員しており、cyclophosphamide + G-CSFで動員を行うと十分な移植細胞数が確保されているようである。LENにおけるpoor mobilizationの主な要因としては、治療期間および年齢に関係するものと考えられており、International Myeloma Working Group (IMWG)のコンセンサスはLENを含む寛解導入療法を行う場合は、4サイクル以内にとどめるか、cyclophosphamide + G-CSFによる動員を考慮すべきと考えられている³⁹。poor mobilization例に関してはCXCR4アンタゴニストであるplerixaforをG-CSFと併用すると十分量の末梢血幹細胞が採取でき、使用を推奨しているが³⁹、本邦では未承認であり、今後の導入が期待される。

移植前処置

ASCTの前処置は古くから大量MEL 200 mg/m²単独投

Table. 5 Autologous transplantation results with bortezomib and high-dose melphalan conditioning regimen

Author	N	Conditioning	Dose	Schedule	ORR	CR + VGPR	CR
Roussel et al. ⁴¹	54	Bor-HDM	Bor: 1.0 mg/m ² ×4 MEL: 200 mg/m ² ×1	Bor: -6, -3, 1, 4 MEL: -2	94%	70%	32%
	46	Bor-HDM	Bor: 1.0 mg/m ² ×4 MEL: 200 mg/m ² ×1	Bor: -6, -3, 1, 4 MEL: -2	96%	70%	35%
	115	HDM	MEL: 200 mg/m ² ×1	MEL: -2	97%	54% (p=0.078)	11% (p=0.001)
Takezako et al. ⁴²	12	Bor-HDM	Bor: 1.0 mg/m ² ×4 MEL: 200 mg/m ² ×1	Bor: -6, -3, 1, 4 MEL: -2	100%	83%	58%
Huang et al. ⁴³	10	Bor-HDM	Bor: 1.0 mg/m ² ×4 MEL: 200 mg/m ² ×1	Bor: -6, -3, 1, 4 MEL: -2	NR	100%	10%
	12	HDM	MEL: 200 mg/m ² ×1	MEL: -2	NR	100% (NS)	16.7% (NS)
Lee et al. ⁴⁴	8	Bor-HDM	Bor: 1.0 mg/m ² ×2 MEL: 50 and 150 mg/m ²	Bor: -4, -1 MEL: -4, -1	NDMM: 6/6 RRMM: 2/2	NDMM: 2/6 RRMM: 0/2	NDMM: 1/6 RRMM: 0/2
Lonial et al. ⁴⁵	19	Bor-HDM	Bor: 1.0 → 1.3 → 1.6 mg/m ² ×1 MEL: 100 mg/m ² ×2	Bor: -4 MEL: -3, -2	79%	47%	11%
	20	Bor-HDM	Bor: 1.0 → 1.3 → 1.6 mg/m ² ×1 MEL: 100 mg/m ² ×2	Bor: -1 MEL: -3, -2	95%	55%	30%
Thompson et al. ⁴⁶	12	Bor-HDM	Bor: 1.3–1.6 mg/m ² ×1 MEL: 200 mg/m ² ×1	Bor: -1 MEL: -2	83%	25%	17%
Nishihori et al. ⁴⁷	30	Bor-HDM	Bor: 0.7 → 1.0 → 1.3 mg/m ² ×1 MEL: 100 mg/m ² ×2	Bor: -3 MEL: -4, -3	84%	44%	20%
Wong et al. ⁴⁸	23	Bor-HDM	Bor: 1.3–1.6 mg/m ² ×1 MEL: 200 mg/m ² ×1	Bor: -1 MEL: -2	65.4%	34.5%	NR
	16	Bor-HDM	Bor: 1.3–1.6 mg/m ² ×1 MEL: 200 mg/m ² ×1	Bor: -1 MEL: -2	62.5%	37.5%	NR
	16	HDM	MEL: 200 mg/m ² ×1	MEL: -2	87.5% (p=0.158)	12.5% (p=0.22)	NR
Miyamoto et al. ⁴⁹	9	Bor-HDM	Bor: 1.3 mg/m ² ×1 MEL: 100 mg/m ² ×2	Bor: -1 MEL: -3, -2	100%	89%	44%
	8	Bor-HDM	Bor: 1.3 mg/m ² ×2 MEL: 100 mg/m ² ×2	Bor: -4, -1 MEL: -3, -2	100%	88%	13%
	17	Bor-HDM	Total		100%	88%	29%
	17	HDM	MEL: 100 mg/m ² ×2	MEL: -3, -2	100% (p=1)	76% (p=0.656)	24% (p=1)

Abbreviation: Bor bortezomib; HDM, high dose melphalan; MEL, melphalan; ORR, overall response rate; CR, complete response; VGPR, very good partial response; NDMM newly diagnosed multiple myeloma, RRMM relapsed refractory multiple myeloma

与 (MEL 200) が行われていた。IFM グループは MEL 200 mg/m² と MEL 140 mg/m² + TBI 8 Gy との比較試験で MEL 単独が生存率ですぐれ、毒性は少なく入院期間も短かったことを報告している⁴⁰。その後、スペインから busulfan (12 mg/kg) と MEL 140 mg/m² (BU/MEL) と MEL 200 mg/m² との後方視的比較の報告がなされたが、BU/MEL は PFS では有意に良好であったが、TRM が有意に高く、OS に差が無かった⁴¹。よって治療成績の向上のための移植前処置の強化は血液毒性や非血液毒性を増加させるだけで、生存

期間の延長にはつながらなかった。よって現在では MEL 200 が標準とされている。近年、BOR は MEL との併用で in vitro や in vivo において相乗効果を示す報告があるため、IFM グループは移植前処置に BOR と大量 MEL の併用療法第Ⅱ相試験を報告し、CR 率の向上を報告した⁴²。また毒性に関しては血液毒性および非血液毒性とも増加することにはなかった。その後、様々な施設から BOR と MEL を併用した前処置の報告が散見され、Table. 5 にそのまとめを示す。まだ比較試験は報告されておらず、今後その結果が待

たれるところである。

シングルASCT vs タンデムASCT

シングルASCTの成績向上のための戦略として、治療強度を高めるためPBSCTを連続2回実施するタンデムASCTが試みられた。我が国でもJapan Study Group for Cell Therapy and Transplantation (JSCT) 研究会においてタンデムASCTの第I/II相試験が行われ、5年PFSは20.3%, 5年OSは66.5%と良好な成績が得られている⁵¹。IFMグループからはシングルASCTとタンデムASCTの無作為化比較試験が報告され (IFM94試験), EFSおよびOSともタンデムASCTのほうが有意に良好であった⁵²。しかしその後報告された無作為化比較試験では、IFM94試験と同様の結果ではなかった。そこで5つの無作為化比較試験のメタ解析が報告され、タンデムASCTはORR, EFSで良好であったが、OSにおいて差はなく、治療関連死亡率 (treatment related mortality, TRM) は有意に増加していた⁵³。EFSでタンデムASCTが良好であったものの、それぞれの試験でEFSの定義が異なっていることもあり、一律にタンデムASCTの優劣を評価することは困難である。IFM94試験⁵²およびBologna96試験⁵⁴では初回のASCT後にVGPR以上の効果が得られない場合はタンデムASCTの優位性を報告しているが、タンデムASCTも生存率がプラトーとならず、TRMが高くなることを考えると、個々の症例の状況を見ながらの選択となろう。

高齢者におけるASCT

Palumboらは55～75歳の高齢者を対象に移植前処置をMEL 100 mg/m²に減じ、2～3回連続的にASCTを行い、MP療法を行った症例とmatched pair analysisを行った結果、ORR, EFSおよびOSにおいてもMP療法より優れていたと報告した⁵⁵。その後、Italian Multiple Myeloma Study Group (IMMSG) により50～70歳を対象に移植前処置をMEL 100 mg/m²としたタンデムASCTを行った群とMP療法を行った群との無作為化比較試験を行った成績が報告され⁵⁶、同様にORR, EFSおよびOSいずれにおいてもMP療法より優れていた。これら報告は高齢者におけるHDTの有用性を示唆したものであった。しかし、IFMグループによる高齢者を対象としたMP療法、THAL + MP (MPT) 療法、タンデムASCT (MEL100) との三者無作為比較試験 (IFM99-06試験) が報告され⁵⁷、PFS, OSともMPT療法が有意に優れており、MP療法とMEL100との間では差を認めなかった。さらにMPT療法におけるCR + VGPRは47%とASCTに匹敵する成績であっ

た。治療関連毒性に関しては、MPT療法に比べてASCTのほうが有意にgrade 3以上の非血液毒性の頻度が高いという結果であった。以上より、高齢者においては効果および毒性を考えると積極的にASCTを行う意義は乏しいと思われる。ところが最近イタリアより65～75歳の高齢者にBORを含むレジメンで寛解導入、中等量メルファラン後にASCTを行い、その後LENで強化維持療法をおこなった成績が報告され、CR率53%, PFS 48ヵ月、5年OS 63%という優れた成績を報告した⁵⁸。特に70歳以下でベネフィットがあるようで、高齢者における自家移植も見直されつつあるが、大規模な無作為化比較試験の結果ではないため、現時点では臨床試験として行うべきであろう。

移植後療法

これまで自家造血幹細胞移植後の地固め・維持療法として確立されたものはなかったが、最近新規薬剤を用いた地固め・維持療法を行うことで、CRの獲得や、PFS, OSの延長が期待されている。

1) 地固め療法

自家移植後の地固め療法は、短期間で深い奏効に導入すること、つまりCRに導入、さらには微小残存病変 (minimal residual disease, MRD) の消失によりPFSおよびOSの延長を目的に行われている。今まで報告されている地固め療法のまとめをTable 6に示す。最初にBarlogieらがtotal therapy (TT) 2におけるDPACE (DEX, cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide, etoposide) 療法を報告している⁵⁹。TT1 (地固め療法なし) と比較し、CR到達率は変わらないが、CR継続率、EFSは延長しており、地固め療法の有用性を示したが、後方視的解析であること、寛解導入療法が異なっていることより、評価は困難である。近年では新規薬剤を用いた地固め療法がおこなわれるようになった。IFM2005-02試験では全例にLEN単独投与による成績が報告され、CR率の上昇が得られている⁶⁰。LadettoらはASCT後VGPR以上の奏効を得られた39症例を対象にBTDで地固め療法を行い、前後でIgH再構成を用いたMRDも測定し、分子遺伝学的寛解 (molecular remission, MR) を評価している⁶¹。地固め療法後はCRおよびMRが上昇し、とくにMRに到達した症例は地固め療法後に再発を来しておらず、地固め療法の有用性を示した。その後Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) から自家移植後に地固め療法としてBTD 2サイクルとTD 2サイクルとの比較試験の結果が報告された¹¹。地固め療法開始からのPFSはBTDが良好であったが、OSにはまだ差を認めていない。また、BTD群はt(4;14), del(17p)

Table. 6 Outcome of post-ASCT consolidation therapy

Author	Type of trial	Consolidation	No. of patients	Response rate	EFS or PFS	OS
Barlogie et al. ⁵⁸	Retrospective comparison	DPACE (TT2 without THAL)	345	1-yr CR 30%, 5-yr sustained CR 45%*	5-yr EFS 43%*	5-yr OS 62%
		None (TT1)	231	1-yr CR 30%, 5-yr sustained CR 28%	5-yr EFS 28%	5-yr OS 57%
Attal et al. ⁵⁹	Phase III	Len consolidation + Len maintenance	307	CR pre consolidation: 58%	NR	NR
		Len consolidation + placebo	307	CR post consolidation: 69%*		
Ladetto et al. ⁶⁰	Phase II	BTd	39	CR pre consolidation: 15% CR post consolidation: 49%	Median PFS 60 m	3-yr OS 89%
Cavo et al. ¹¹	Phase III	BTd	160	CR/nCR pre consolidation: 63% CR/nCR post consolidation: 73%*	3-yr PFS 60%*	3-yr OS 90%
		TD	161	CR/nCR pre consolidation: 55% CR/nCR post consolidation: 61%	3-yr PFS 48%	3-yr OS 88%
Leleu et al. ⁶¹	Retrospective comparison	BTd	121	CR post consolidation: 52%*	Median TTP not reached*	4-yr OS 84%
		None	96	CR post consolidation: 30%	Median TTP 25 m	4-yr OS 91%
Roussel et al. ⁶²	Phase II	BLD	31	sCR/CR pre consolidation: 36% sCR/CR post consolidation: 48%	NR	NR
Mellqvist et al. ¹²	Phase III	Bortezomib	187	≥ VGPR pre consolidation: 40% ≥ VGPR post consolidation: 71%*	Median PFS 27 m*	3-yr OS 80%
		None	183	≥ VGPR pre consolidation: 39% ≥ VGPR post consolidation: 57%	Median PFS 20m	3-yr OS 80%

Abbreviation: DPACE, dexamethasone, cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide, etoposide; TT, total therapy; THAL, thalidomide; BTd, bortezomib, thalidomide, dexamethasone; TD, thalidomide, dexamethasone; BLD, bortezomib, lenalidomide, dexamethasone; BTd, bortezomib, thalidomide, low-dose dexamethasone; CR, complete response; nCR, near CR; sCR, stringent CR; VGPR, very good partial response; EFS, event free survival; PFS, progression free survival; TTP, time to progression; OS overall survival; NR, not reported; *p<0.05

などのハイリスク染色体異常症例にも有効性がみられている。また、Leleuらは後方視的解析ではあるが、BTdにおける地固め療法の有効性を報告している⁶²。RousselらはBLDにて寛解導入療法後ASCTを施行し、地固め療法としてBLDを行ったIFM2008試験を報告した⁶³。BLDによる地固め療法後はsCR/CRの上昇が得られている。最近、北ヨーロッパから自家移植後地固め療法としてBOR単独群と無治療群との比較試験が報告された¹²。PFSはBOR群で良好であったがOSは差がなく、さらに移植後VGPR以上の症例は地固め療法の有無でPFSに差がなかった。以上より地固め療法に関する報告はまだ少なく、またどの症例に行うべきかが明らかにされていないため現状では臨床試験で行うことが望ましい。

新規薬剤による維持療法はかなり検討されてきている。そのまとめをTable. 7に示す。THALによる維持療法の第III相試験が5つ報告されている⁶⁴⁻⁶⁹。IFM99-02試験では当初、THAL群がプラセボ群に比べEFS、OSとも良好であったが⁶⁶、長期フォローアップにてOSに差を認めなくなっ

た⁶⁵。HOVON-50試験やMRC Myeloma IX試験においても同様にOSに差が無い結果であった^{67,68}。ALLGMM6試験は自家移植後PSLによる維持療法を行った群（PSL群）とそれにTHALを12ヶ月間併用した群（THAL群）との比較であるが3年後のPFS、OSともにTHAL群が良好であった⁶⁹。一方、TT2試験ではTHALを寛解導入から維持療法にも使用し、当初は再発後のOSが短く、THAL使用群ではPFSは延長するがOSの延長はみられていなかったが⁶⁴、長期のフォローアップにおいてはTHAL群のOSが良好であった⁶⁵。いずれの試験でもTHALの長期投与による末梢神経障害が中止の理由となっている。以上を考慮すると、必ずしも広く受け入れられる状況ではないと考える。

LENによる維持療法はIFM2005-02試験⁶⁰、CALGB100104試験⁷⁰にてプラセボ群と比較してPFSの延長が得られている。しかし、OSについてはCALGB100104試験のみでLEN維持療法の優位性が示されているが、サブ解析において寛解導入療法にTHAL使用例やLEN不使用例およびランダム化時点でCR到達例

Table. 7 Maintenance therapy after ASCT

Author	Drug (initial dose)	n	EFS or PFS	p	OS	p
Barlogie et al. ⁶³	Thalidomide (400 mg)	323	median 6.1 y	0.0005	57% (8y)	0.04
	None	345	median 4.1 y		44% (8y)	
Attal et.al.	Thalidomide (400 mg)	201	37% (5y)	0.002	74% (5y)	0.53
	None	396	23% (5y)		70% (5y)	
Spencer et al. ⁴	Thalidomide (200 mg) + prednisolone	114	42% (3y)	<0.001	86% (3y)	0.004
	Prednisolone	129	23% (3y)		75% (3y)	
Lokhorst et al. ⁵	Thalidomide (50 mg)	268	34% (3y)	<0.001	44% (4y)	0.77
	IFN- α	267	18% (3y)		43% (4y)	
Morgan et al. ⁶	Thalidomide (50 mg)	410	median 30 m	<0.001	75% (3y)	0.40
	None	408	median 23 m		80% (3y)	
Attal et al. ⁷	Lenlidomide (10-15 mg)	307	median 41 m	<0.001	73% (4y)	0.80
	None	307	median 23 m		75% (4y)	
McCarthy et al. ⁸	Lenalidomide (10-15 mg)	231	median 46 m	<0.0001	88% (3y)	0.018
	None	229	median 27 m		80% (3y)	
Boccadoro et al. ⁹	Lenalidomide (10 mg)	198	median 37 m	<0.0001	75% (5y)	0.02
	None	204	median 26 m		58% (5y)	
Sonneveld et al. ¹⁰	Bortezomib (1.3 mg/m ²)	229	median 35 m	<0.001	80% (3y)	0.0402
	Thalidomide	270	median 27m		75% (3y)	

Abbreviation: EFS, event free survival; PFS, progression free survival; OS, overall survival

に対してはOSの延長が得られていない。また、二次発癌が上昇するとの報告もある。最近、イタリアから移植後にLENの維持療法を行う群と行わない群との比較試験が報告された⁷¹。PFS, OSともLEN維持療法群が優れていた。ところが本試験はLENおよびMELのみしか使用しておらず、やはり、他の新規薬剤を使用した例にも同様の成績が得られるかどうかは不明である。よって現時点では、すべての症例で維持療法が有効ではないため、症例ごとに慎重に対応するべきである。

BORによる維持療法については、THALとの比較試験が報告されている⁸が、各群寛解導入療法が異なり、維持療法としての評価が困難であり、現状では臨床試験として行うべきである。

ASCT vs 新規薬剤併用療法

初発MM患者に新規薬剤が導入されて、その優れた治療成績によりup-frontのASCTは不要になる可能性が示唆され、ASCT施行群とASCT非施行新規薬剤併用療法群の治療成績を比較することは非常に興味深い。現在、後方視的解析として報告されているものは2つある。一つはSiegelらが報告したLDとLdとの比較試験であるECOG E4A03試験のサブ解析である⁷²。LD/Ldを4サイクル投与

した後にASCTを施行した群とASCTを施行せずそのままLD/Ldを継続した群に分けて解析した。65歳以下では3年OSはASCT施行群で94%、非施行群では78%と言う結果であり、ASCT群の優位性が示されている。もう一つはKumarらの報告である⁷³。IMiDsベースの治療法で初回寛解導入を行った290人の患者を対象に、診断から12ヵ月以内にASCTを行った群(early ASCT)と行わなかった群(delayed ASCT)に分けて解析した。Early ASCTもdelayed ASCTも4年OSは73%と同様の結果であり、early ASCTの優位性は示されなかった。

最近、Palumboらより、最初の前向き比較試験(MPL vs MEL200試験)の結果が報告された³²。Ldによる寛解導入療法を4サイクル行い、末梢血幹細胞採取後、MEL 200 mg/m²の前処置によるタンデムASCT群(MEL200)とMEL + PSL + LENを6サイクル行う群(MPL)にランダム化し比較する試験である。追跡期間の中央値は26ヵ月、両群間でCR率、 $\geq$ VGPR率、2年OSには差を認めなかったが、2年PFSはMEL200群の方が良好であった。また、標準リスク患者、高リスク患者、CRに到達患者およびPRに到達患者に分けサブグループ解析を行っても、2年PFSはMEL200群の方が良好であった。しかし、有害事象はMEL 200群に多く、追跡期間はまだ短い、PFSに関してはMEL200群に優位性が示されている。

Figure Ongoing clinical trials of novel agents alone vs autologous hematopoietic stem cell transplantation. Abbreviation: B, bortezomib; L, lenalidomide; D, dexamethasone; CY, C, cyclophosphamide; M, melphalan; PBSC, peripheral blood stem cell; ASCT, autologous stem cell transplantation

MPL vs MEL200 試験以外に、現在進行中の大規模比較試験が2つありその詳細をFigureに示す。IFM/DFCI 2009 試験は1000名の初発移植適応MM患者を対象にBLDで3サイクル寛解導入し末梢血幹細胞採取した後、BLD 5サイクル群とASCTとBLD 2サイクル群にランダム化し比較する試験である。この試験はASCTと新規薬剤併用療法の比較と一定期間（1年間）のLEN維持療法の役割を調べる目的がある。もう一つはEMN 02試験であり、1500名の初発移植適応MM患者を対象にBCDで3サイクル寛解導入し末梢血幹細胞採取した後、BOR + MEL + PSL (BMP) 4サイクル群、シングルASCT群とタンデムASCT群にランダム化し、その後さらに再発・再燃までLEN維持療法を行う群とBLD 2サイクル後、再発・再燃までLEN維持療法を行う群にランダム化し比較する試験である。この試験はIFM/DFCI 2009試験と同様の比較を行う目的以外に、2回目のASCTおよびBLDによる地固め療法の役割を調べる目的がある。これらの試験の結果により、最終的にup-frontのASCTが不要かどうか明確になるとと思われる。

今後の展望

新規薬剤含む治療法の導入が若年者MM患者におけるASCTの治療成績を大幅に改善した。しかし、IMiDsベースの治療法により治療成績の改善が得られたにもかかわらず、現状ではup-frontのASCTはCRを達成し、PFSを延長させる治療法としてまだ必要と考える。現状では、新規薬剤を含む3剤併用療法で寛解導入、その後ASCT、新規薬剤による地固め・維持療法という方向性が高いCR率の達成およびその長期維持ができ、生存期間の延長につながる最適な治療戦略と思われる。今後IFM/DFCI 2009試験やEMN 02試験の結果ができれば、この重要な臨床的疑問が解決されることになるだろう。また、最近では、第二世代のプロテアソーム阻害薬 (carfilzomib, ixazomib と oprozomib), pomalidomideとモノクローナル抗体 (elotuzumab と daratumumab) を含むいくつかの新しい作用を持つ新薬が開発されてきている。それらの一部は寛解導入療法に組み込まれ、すでに臨床試験されている。より毒性が少ない有効な寛解導入療法は、治療効果の向上が得られ、近い将来、PFSとOSを延長すると思われる。

著者役割

中村 真と角南一貴が論文執筆を行った。

利益相反の開示

著者の利益相反は下記に示す通りである。

中村 真 開示すべき利益相反はなし

角南一貴 講演料 セルジーン株式会社

文献

- Palumbo A, Anderson KC. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011; **364**: 1046–1060.
- Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: An overview of 6633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol*. 1998; **16**: 3832–3842.
- McElwain TJ, Powles RL. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet*. 1983; **2**: 822–824.
- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2005; **352**: 2487–2498.
- Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2009; **23**: 2147–2152.
- 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.
- 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.
- Sonneveld P, Schmidt-Wolf IGH, 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.
- Rosiñol 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.
- 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.
- Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, et al. Bortezomib-thalidomide- dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2012; **120**: 9–19.
- Mellqvist UH, Gimsing P, Hjertner O, et al. Bortezomib consolidation after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a Nordic Myeloma Study Group randomized phase 3 trial. *Blood*. 2013; **121**: 4647–4654.
- Selby PJ, McElwain TJ, Nandi AC, Perren TJ, et al. Multiple myeloma treated with high-dose intravenous melphalan. *Br J Haematol*. 1987; **66**: 55–62.
- Barlogie B, Hall R, Zander A, et al. High-dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Blood*. 1986; **67**: 1298–1301.
- Barlogie B, Alexanian R, Dicke KA, et al. High-dose chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation for resistant multiple myeloma. *Blood*. 1987; **70**: 869–872.
- Harousseau JL, Attal M, Divine M, et al. Comparison of autologous bone marrow transplantation and peripheral blood stem cell transplantation after first remission induction treatment in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 1995; **15**: 963–969.
- Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 1996; **335**: 91–97.
- Child JA, Morgan GJ, Davies FC, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003; **348**: 1875–1883.
- Koreth J, Cutler CS, Djurvegovic B, et al. High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007; **13**: 183–196.
- Fernand JP, Ravoud P, Chevret S, et al. High-dose therapy and autologous 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.
- Van de Velde HJK, Liu X, Chen G, et al. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica*. 2007; **92**: 1399–1406.
- Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J, et al. Influence of pre- and post-transplantation responses on outcome of patients with multiple myeloma: sequential improvement of response and achievement of complete response are associated with longer survival. *J Clin Oncol*. 2008; **26**: 5775–5782.
- Moreau P, Attal M, Pégourié B, et al. Achievement of VGPR to induction therapy is an important prognostic factor for

- longer PFS in the IFM 2005-01 trial. *Blood*. 2011; **117**: 3041-3044.
24. Cavo M, Di Raimondo F, Zamagni E, et al. Short-term thalidomide incorporated into double autologous stem-cell transplantation improves outcomes in comparison with double autotransplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2009; **27**: 5001-5007.
 25. Macro M, Divine M, Uzunhan Y, et al. Dexamethasone + thalidomide (dex/thal) compared to VAD as a pre-transplant treatment in newly diagnosed multiple myeloma (MM): A randomized trial [abstract] . *Blood*. 2006; **108**.
 26. Lokhorst HM, van der Holt B, Zweegman S, et al. A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2010; **115**: 1113-1120.
 27. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma patients destined for autologous stem-cell transplantation: MRC Myeloma IX randomized trial results. *Haematologica*. 2012; **97**: 442-450.
 28. Duerig J, Bertsch U, Kunz C, et al. GMMG MM5 trial in newly diagnosed multiple myeloma to evaluate PAD Vs VCD induction prior to high dose treatment followed by lenalidomide consolidation and maintenance-final analysis on induction therapy. [abstract] *Blood*. 2013; **122**: 3369.
 29. 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.
 30. Zonder JA, Crowley J, Hussein MA, et al. Lenalidomide and high-dose dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for multiple myeloma: a randomized Southwest Oncology Group trial (S0232). *Blood*. 2010; **116**: 5838-5841.
 31. 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.
 32. Palumbo A, Cavallo F, Hardan I, et al. Melphalan/prednisone/lenalidomide (MPR) versus high-dose melphalan and autologous transplantation (MEL200) in newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients <65 years: results of a randomized phase III study. [abstract] *Blood*. 2011; **118**: 3069.
 33. 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.
 34. Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosiñol L, et al. Bortezomib-based versus nonbortezomib-based Induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials. *J Clin Oncol*. 2013; **31**: 3281-3287.
 35. Kumar S, Flinn IW, 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.
 36. Ludwig H, Viterbo L, Greil R, et al. Randomized phase II study of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without cyclophosphamide as induction therapy in previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2013; **31**: 247-255.
 37. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood*. 2005; **106**: 35-39.
 38. Breitkreutz I, Lokhorst HM, Raab MS, et al. Thalidomide in newly diagnosed multiple myeloma: influence of thalidomide treatment on peripheral blood stem cell collection yield. *Leukemia*. 2007; **21**: 1294-1299.
 39. Kumar S, Giralt 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.
 40. Moreau P, Facon T, Attal M, et al. Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Final analysis of the Intergroup Francophone du myelome 9502 randomized trial. *Blood*. 2002; **9**: 731-735.
 41. Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J, et al. Busulfan 12 mg/kg plus melphalan 140 mg/m² versus melphalan 200 mg/m² as conditioning regimens for autologous transplantation in newly diagnosed multiple myeloma patients included in the PETHEMA/GEM2000 study. *Haematologica*. 2010; **95**: 1913-1920.
 42. Roussel M, Moreau P, Huynh A, et al. Bortezomib and high-dose melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with de novo multiple myeloma: a phase 2 study of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). *Blood*. 2011; **115**: 32-37.
 43. Takezako N, Sekiguchi N, Nagata A, et al. Bortezomib, dexamethasone, and high-dose melphalan as conditioning for stem cell transplantation in young Japanese multiple myeloma patients: a pilot study. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2013; **29**: 147-1451.
 44. Huang W, Li J, Li H, et al. High-dose melphalan with bortezomib as conditioning regimen for autologous stem cell transplant in patients with newly diagnosed multiple myeloma

- who exhibited at least very good partial response to bortezomib-based induction therapy. *Leuk Lymphoma*. 2012; **53**: 2507–2510.
45. Lee SR, Kim SJ, Park Y, Sung HJ, Choi CW, Kim BS. Bortezomib and melphalan as a conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Korean J Hematol*. 2010; **45**: 183–187.
 46. Lonial S, Kaufman J, Tighiouart M, et al. A phase I/II trial combining high-dose melphalan and autologous transplant with bortezomib for multiple myeloma: a dose- and schedule-finding study. *Clin Cancer Res*. 2010; **16**: 5079–5086.
 47. Thompson PA, Prince HM, Seymour JF, et al. Bortezomib added to high-dose melphalan as pre-transplant conditioning is safe in patients with heavily pre-treated multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2011; **46**: 764–765.
 48. Nishihori T, Alekshun TJ, Shain K, et al. Bortezomib salvage followed by a Phase I/II study of bortezomib plus high-dose melphalan and tandem autologous transplantation for patients with primary resistant myeloma. *Br J Haematol*. 2012; **157**: 553–563.
 49. Wong Doo N, Thompson PA, Prince HM, et al. Bortezomib with high dose melphalan conditioning for autologous transplant is safe and effective in patients with heavily pretreated and high risk multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2013; **54**: 1465–1472.
 50. Miyamoto T, Yoshimoto G, Kamimura T. Combination of high-dose melphalan and bortezomib as conditioning regimen for autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma. *Int J Hematol*. 2013; **98**: 337–345.
 51. Sunami K, Shinagawa K, Sawamura M, et al. Phase I/II study of tandem high-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation for advanced multiple myeloma. *Int J Hematol*. 2009; **90**: 635–642.
 52. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003; **349**: 2495–2502.
 53. Kumar A, Kharfan-Dabaja MA, Glasmacher A, et al. Tandem versus single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2009; **101**: 100–106.
 54. 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.
 55. Palumbo A, Triolo S, Argentino C, et al. Dose-intensive melphalan with stem cell support (MEL100) is superior to standard treatment in elderly myeloma patients. *Blood*. 1999; **94**: 1248–1253.
 56. Palumbo A, Bringhen S, Teresa M, et al. Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial. *Blood*. 2004; **104**: 3052–3057.
 57. Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Major superiority of melphalan-prednisone (MP) + thalidomide (THAL) over MP and autologous stem cell transplantation in the treatment of newly diagnosed elderly patients with multiple myeloma. *Lancet*. 2007; **370**: 1209–1218.
 58. Gay F, Magarotto V, Crippa C, et al. Bortezomib induction, reduced-intensity transplantation, and lenalidomide consolidation-maintenance for myeloma: updated results. *Blood*. 2013; **122**: 1376–1383.
 59. Barlogie B, Tricot G, Rasmussen E. Total therapy 2 without thalidomide in comparison with total therapy 1: role of intensified induction and posttransplantation consolidation therapies. *Blood*. 2006; **107**: 2633–2638.
 60. 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.
 61. Ladetto M, Pagliano G, Ferrero S, et al. Major tumor shrinking and persistent molecular remissions after consolidation with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone in patients with autografted myeloma. *J Clin Oncol*. 2010; **28**: 2077–2084.
 62. Leleu X, Fouquet G, Hebraud B, et al. Consolidation with VTd significantly improves the complete remission rate and time to progression following VTd induction and single autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Leukemia*. 2013; **27**: 2242–2244.
 63. 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**: 624.
 64. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2006; **354**: 1021–1030.
 65. 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.
 66. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2006; **108**: 3289–3294.
 67. Lokhorst HM, van der Holt B, Zweegman S, et al. A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2010; **115**: 1113–1120.
 68. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood*. 2012; **119**: 7–15.
 69. Spencer A, Prince HM, Roberts AW, et al. Consolidation

- therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *J Clin Oncol.* 2009; **27**: 1788–1793.
70. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012; **366**: 1770–1781.
71. Boccadoro M, Cavallo F, Gay F, et al. Melphalan/prednisone/lenalidomide (MPR) versus high-dose melphalan and autologous transplantation (MEL200) plus lenalidomide maintenance or no maintenance in newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients. [abstract] *J Clin Oncol.* 2013; **31**: 8509.
72. Siegel DS, Jacobus S, Rajkumar SV, et al. Outcome with lenalidomide plus dexamethasone followed by early autologous stem cell transplantation in the ECOG E4A03 randomized clinical trial. [abstract] *Blood.* 2010; **116**: 38.
73. Kumar SK, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Early versus delayed autologous transplantation after immunomodulatory agents-based induction therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Cancer.* 2012; **118**: 1585–1592.

Autologous stem cell transplantation for multiple myeloma

Makoto Nakamura, Kazutaka Sunami

Department of Hematology, National Hospital Organization Okayama Medical Center

Abstract

Autologous stem cell transplantation (ASCT) is known to be superior to conventional chemotherapies and has been established as a standard of care for young patients with multiple myeloma. In the 2000s, novel agents such as thalidomide, bortezomib, and lenalidomide became clinically available, and several clinical trials using these drugs as induction therapy, conditioning regimen, and post-transplant consolidation and maintenance therapy have been reported, leading to an increasing improvement in the treatment results compared to the conventional therapies. Future changes in the therapeutic strategies using the novel agents will increase the CR rate and prolong PFS and OS. The 2nd generation drugs including carfilzomib and pomalidomide, as well as antibody drugs such as elotuzumab and daratumumab, are now under development. These drugs are expected to further improve the treatment results. (Journal of Hematopoietic Cell Transplantation 3(3): 64-78, 2014.)