多発性骨髄腫に対する同種造血幹細胞移植

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

多発性骨髄腫に対する同種造血幹細胞移植（allogeneic stem cell transplantation，allo SCT）は腫瘍細胞の混入がなく，移植片対骨髄腫効果（graft versus myeloma effect，GVM）が期待でき，唯一治癒をもたらす可能性のある治療法として，古くから用いられてきた。しかし，allo SCT は自家造血幹細胞移植（autologous stem cell transplantation，auto SCT）との比較試験において，治療関連死亡が多いため，予後の改善に結びついておらず，未だ研究的治療の域を出ていない。近年，プロテアソーム阻害剤や免疫調節薬の導入により，多発性骨髄腫（multiple myeloma，MM）の治療成績はさらに向上してきており，allo SCT においてもこれらの薬剤を組み合わせた新しい治療戦略が期待される。（日本造血細胞移植学会誌　4(1)：1-8，2015.）

はじめに

多発性骨髄腫（multiple myeloma，MM）に対する治療は古くから melphalan（Mel）と prednisolone（PSL）による MP 療法が標準的に行われてきた。1980 年代に MEL 大量療法の有効性が報告され[1]，65 歳以下の若年者 MM において標準化学療法（conventional-dose chemotherapy，CDT）と比べ自家造血幹細胞移植（autologous stem cell transplantation，auto SCT）併用大量化学療法（high-dose therapy，HDT）が生存期間の延長をもたらした[2,3]。よって現在では，65 歳以下の若年者 MM においては HDT＋auto SCT が標準治療と考えられている。しかし，auto SCT は高い奏効率および生存期間の延長をもたらしたが，再発率は高く，治癒は望めないと考えられている。同種造血幹細胞移植（allogeneic stem cell transplantation，allo SCT）は治療成績を左右する移植片対宿主病（graft versus host disease，GVHD）を合併する反面，移植片に腫瘍細胞の混入がなく，移植片対骨髄腫効果（graft versus myeloma effect，GVM）が期待でき，唯一治癒を期待できる治療法であるが，高齢者が多いこともあり，通常の骨髄破壊的な allo SCT では治療関連死亡（treatment related mortality，TRM）が多く，再発率の減少は生存率に反映されず，若年者を除いて適応と考えられていない[4]。近年，前処置を軽減して TRM を減らし，GVM 効果を期待する骨髄非破壊的移植（reduced intensity stem cell transplantation，RIST）が導入され[5,6]，非再発死亡率は低下したが，再発・進行が多く，全生存期間（overall survival，OS）の延長が得られていない[7]。RIST は腫瘍量の少ない時期に実施するのが効果的と考えられるため，auto-SCT 後に連続して RIST を行うタンデム auto-allo SCT が開発され，良好な成績が報告された[8,9]。近年，タンデム auto SCT とタンデム auto-allo SCT の比較試験が報告されてきており，今後，移植治療の位置づけを考える上で重要である。本稿では MM における allo SCT の歴史的変遷を紹介し，現状と今後の展望について述べたいと思う。

骨髄破壊的同種移植

Auto SCT では高率に完全奏効（complete response，CR）に導入できるが，再発が避けられないため，治癒を目指すために，移植片に腫瘍細胞が混入せず，GVM が期待できる allo SCT が古くから試みられていた。1980～1990 年代の allo SCT は骨髄破壊的移植が行われ，再発のリスクは低く，寛解期間は長いという結果であった[4]。しかし，MM は高齢者に多いということもあり，auto SCT と比べて TRM は 30～50% と高率で，OS は変わらないかむしろ悪いという成績[10]であった。1990 年後半には患者の選択および支持療法の進歩により TRM の低下および OS の改善が報告されたが，TRM は 20～30% であり，まだ高率であった[4]。その後，自家移植と化学療法の比較試験である US Intergroup Trial S9321 が報告され，HLA 適合同胞ドナーがいれば骨髄破壊

Submitted November 10, 2014：Accepted December 7, 2014
Key words：myeloma, allogeneic stem cell transplantation, graft versus myeloma effect, reduced intensity stem cell transplantation
Correspondence：Kazutaka Sunami, MD, PhD, Department of Hematology, National Hospital Organization Okayama Medical Center, 1711-1, Tamasu, Kitaku, Okayama, 702-1192. E-mail：kazusuna@pop12.odn.ne.jp
dx.doi.org/10.7889/hct.4.1 © The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.

Table 1. Reports of reduced intensity stem cell transplantation for multiple myeloma[5,6,12-16]

Author	n	RIC	aGVHD	cGVHD	TRM	PFS	OS
Gerull et al.[12]	52	TBI TBI＋Flu	37%	70%	17%	1.5-y 29.4%	1.5-y 41%
Simazaki et al.[5]	45	TBI based Flu based	65%	76%	8.8%	3-y 18.8%	3-y 38.5%
Crawly et al.[6]	229	Flu based （ATG, Campath）	31%	76%	11%	3-y 21%	3-y 41%
Mohty et al.[13]	41	Flu＋Bu＋ATG	36%	41%	17%	2-y 41%	2-y 62%
Einsele et al.[14]	22	Flu＋Cy＋ATG＋TBI	5%	23%	23%	2-y 22%	2-y 25.5%
Giralt et al.[15]	22	Flu＋Mel	45%	27%	40%	2-y 19%	2-y 30%
Badros et al.[16]	31	Mel based	58%	32%	10%	2-y 31%	2-y 31%

Abbreviation：RIC, reduced intensity conditioning；aGVHD, acute graft versus host disease；cGVHD, chronic graft versus host disease；TRM, treatment related mortality；PFS, progression free survival；OS, overall survaival；TBI, total body irradiation；Flu, fludarabine；ATG, anti-thymocyte globulin；Bu, busulfan；Cy, cyclophosphamide；Mel, melphalan
（文献[5,6,12-16]より改変）

的 allo SCT を実施するように設定されていた。本試験では36例が allo SCT を受け，6か月での死亡率が45%と高く，早期にこのアームは中止されたが，生存曲線はその後プラトーに達し，7年 OS は39%と自家移植や化学療法と同等となっていた[11]。これらのことから，一部の症例に長期生存が得られることもあるが，高率な TRM のため，現在においても初回治療としては容認しがたいため，一般的には適応と考えられていない。

骨髄非破壊的骨髄移植

2000年代に入り，低悪性度リンパ増殖性疾患に対する RIST の有望な成績が報告され，MM に対しても試みられるようになった[5,6,12-16]。主な報告のまとめを Table 1[5,6,12-16]に示す。RIST の概念は，前処置の強度を弱め，移植片による GVM 効果により残存病変を除去することであり，高齢者に多い MM にとっては，TRM を低下させ，成績向上を期待させた。しかしながら，骨髄破壊的移植と比べて TRM は10～20%程度に低下したが，前処置の強度を弱めたことによる CR 率の低下，抗胸腺細胞グロブリン（anti-thymocyte globulin，ATG）や alemtuzumab のような T 細胞除去効果の強い薬剤を併用した結果，GVM 効果が十分得られず，再発率が高く，無増悪生存期間（progression free survival，PFS）や OS は変わらないという結果となり，成績の向上は得られなかった[7]。

タンデム自家-同種移植

従来の allo SCT はほとんどが再発・治療抵抗性 MM に対して行っており，前処置の強度を強めると TRM が増加し，弱めると十分な腫瘍量の減少が得られず，GVM 効果が発揮できないなどの問題点があった。それらを解決する方法として，標準治療とされている auto SCT を行い，十分腫瘍量を減少させた後，引き続き連続的に RIST を行い，GVM 効果をねらうタンデム auto-allo SCT が行われるようになった。それらの報告のまとめを Table 2[8,9,17-19]に示す。最初に Kröger らが Mel 200 mg/m^{2}による auto SCT を行った後，3か月後に Fludarabine（Flu）180 mg/m^2，Mel 100 mg/m^2，ATG 30 mg/kg の前処置で RIST を行った17例を報告した[8]。CR 率は73%，grade Ⅱ-Ⅳ急性 GVHD は38%，慢性 GVHD は40%，TRM は11%，2年 OS は74%であった。その後，Maloney らが，Mel 200 mg/m^{2}による auto SCT を行った後，2～4か月後に全身放射線照射（total body irradiation，TBI）2 Gy による前処置で RIST を行った57例を報告した[9]。CR 率は52%，grade Ⅱ-Ⅳ急性 GVHD は39%，慢性 GVHD は46%，TRM は22%，1.5年 OS は78%であった。両報告も骨髄破壊的移植と同等の CR 率であるが，症例数も少なく観察期間が短いため，有効性に関しては限定的だが，TRM は低く，高齢者の多い MM において安全で実現可能なアプローチであった。その後 Rotta らは6.3年という追跡期間中央値で auto-allo SCT を受けた102例の長期転帰について報告した[17]。Maloney らと同様の移植法で，CR 率は65%，急性 GVHD Ⅱ-Ⅳは42%，慢性 GVHD は74%，TRM は18%，5年 OS は64%であった。Bruno らも同様の移植法で，初発 MM 患者100例の長期転帰について報告した[18]。CR 率は53%，grade Ⅱ-Ⅳ急性 GVHD は38%，慢性 GVHD は50%, TRM は11%, 5年 OS は65%であった。Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）からも同様の報告がある[19]。移植法は前述の報告と比べ，RIST の前処置が Flu 150 mg/m^2，cyclophosphamide（CY）2 g/m^{2}で異なっ

Table 2. Results of tandem auto-allo SCT for multiple myeloma[8,9,17-19]

Author	n	Donor	Conditioning		GVHD prophylaxis	CR	aGVHD Ⅱ-Ⅳ	cGVHD	TRM	OS
			autologous	allogeneic						
Kröger et al.[8]	17	Sibling Unrelated	Mel 200	Flu＋Mel＋ATG	CsA＋MTX	73%	38%	40%	11%	2-y 74%
Maloney et al.[9]	52	Sibling	Mel 200	TBI 2 Gy	CsA＋MMF	55%	39%	46%	22%	1.5-y 78%
Rotta et al.[17]	102	Sibling	Mel 200 BEAM	TBI 2 Gy±Flu	CsA＋MMF TAC＋MMF	65%	42%	74%	18%	5-y 64%
Bruno et al.[18]	100	Sibling	Mel 200	TBI 2 Gy	CsA＋MMF	53%	38%	50%	11%	5-y 65%
Vesole et al.[19]	32	Sibling	Mel 200	Flu＋Cy	CsA＋mPSL	30%	17% *	57%	8.7%	2-y 78%

Abbreviation：aGVHD, acute graft versus host disease；cGVHD, chronic graft versus host disease；TRM, treatment related mortality；OS, overall survival；Mel 200, melphalan 200 mg/m^2；BEAM, BCNU, etoposide, cytarabine, melphalan；Flu, fludarabine；ATG, anti-thymocyte globulin；TBI, total body irradiation；Cy, cyclophosphamide；CsA, cyclocporine；MMF, mycophenolate mofetil；MTX, methotrexate；TAC, tacrolimus；mPSL, methylprednisolone；*aGVHD grade Ⅲ-Ⅳ
（文献[8,9,17-19]より改変）

Table 3. Prospective trials comparing tandem auto SCT with auto SCT followed by allo SCT[20-24,26]

Author	n	Conditioning	GVHD prophylaxis	CR	aGVHD Ⅱ-Ⅳ	cGVHD	TRM	OS
Garban et al.[20]/ Moreau et al.[21]	219	Mel 200→Mel 220±anti-IL-6 antibody	—	33%	—	—	5%	Median 48 m
	65	Mel 200→Bu＋Flu＋ATG	CsA＋MTX	33%	24%	43%	11%	Median 34 m
Bruno et al.[22]	80	Mel 200→Mel 200	—	26%	—	—	4%	Median 54 m
	82	Mel 200→TBI 2 Gy	CsA＋MMF	56%	43%	32%	10%	Median 80 m
Rosiñol et al.[23]	85	Mel 200→Mel 200 or CVB	—	11%	—	—	5%	5-y 60%
	25	Mel 200→Flu＋Mel 140	CsA＋MTX	33%	32%	66%	16%	5-y 62%
Björkstrand et al.[24]	249	Mel 200→Mel 200	—	41%	—	—	4%	5-y 58%
	108	Mel 200→TBI 2 Gy＋Flu	CsA＋MMF	51%	20%	54%	16%	5-y 65%
Krishnan et al.[26]	484	Mel 200→Mel 200	—	45%	—	—	4%	3-y 80%
	226	Mel 200→TBI 2 Gy	CsA＋MMF	58%	26%	54%	11%	3-y 77%

Abbreviation：aGVHD, acute graft versus host disease；cGVHD, chronic graft versus host disease；TRM, treatment related mortality；OS, overall survival；Mel 200, melphalan 200 mg/m^2；Mel 220, melphalan 220 mg/m^2；Bu, busulfan；Flu, fludarabine；ATG, anti-thymocyte globulin；TBI, total body irradiation；CVB, cyclophosphamide etoposide BCNU；CsA, cyclocporine；MMF, mycophenolate mofetil；MTX, methotrexate；Mel 140, melphalan 140 mg/m^2
（文献[20-24,26]より改変）

ているが，他の報告と比べ成績はほぼ同等と考えられる。

タンデム自家移植 vs タンデム自家-同種移植

Auto SCT および allo SCT の歴史的変遷から，実際，MM の移植医療としてどちらがよいのかを比較し検証することは重要である。近年，タンデム auto SCT とタンデム auto-allo SCT の比較試験が報告されてきている。その結果のまとめを Table 3[20-24,26] に示す。最初に IFM グループからハイリスク症例（β_2-ミクログロブリン高値と 13 番染色体欠失を有する）284 例の初発 MM 患者を対象とした比較試験の結果の報告があった[20,21]。寛解導入療法として VAD 療法を行い，Mel 200 mg/m^{2}の前処置で auto-SCT を行った後，HLA 一致の同胞がいる場合は Busulfan（Bu），Flu，ATG 12.5 mg/kg の前処置で RIST を行う群（IFM99-03 試験）といない場合は Mel 220 mg/m^2±抗 IL-6 抗体で auto SCT を行う群（IFM99-04 試験）で割り付けを行った。284 例が登録され，65 例が IFM99-03 試験に，219 例が IFM99-04 試験に割り付けられた。284 例の患者（IFM99-03 試験の 65 例と IFM99-04 試験の 219 例）は前向きに治療され，少なくとも VAD を 1 コース受けた。TRM はそれぞれ 11% と 5% であり，タンデム auto-allo SCT 群はかなり低く抑えられていた。CR 率は同程度で有り，追跡調査期間の中央値は 56 か月で，タンデム auto-SCT に割付けされた 166 例の無イベント生存期間（event free survival，EFS）は IFM99-03 試験を完遂した 46 例と類似していた（中央値：22 か月 vs 19 か月）。OS はタンデム auto SCT で良好な傾向であった（中央値：48 か月 vs 34 か月；p＝0.07）。この試験ではタンデム auto-allo SCT の優位性が示されず，その原因として，RIST の際に高用量の ATG を用いたことにより，GVM 効果が十分発揮できず，再発率が高くなったのではないかと考えられている。イタリアからは 65 歳以下の初発 MM 患者

で少なくとも1人の同胞がいる162人を対象とした比較試験の結果が報告された[22]。すべての患者はVADで治療を開始し，Mel 200 mg/m^{2}を前処置とするauto-SCTを行った。その後HLA一致同胞があれば，TBI 2 Gyを前処置とするRISTを行った。HLA一致同胞がなければMel 200 mg/m^{2}によるauto SCTを行った。追跡調査期間の中央値は45か月で，OSとEFSの中央値は，HLA一致同胞がいる患者のほうがいない患者より延長していた（それぞれ，80か月 vs 54か月，p＝0.01；35か月 vs 29か月，p＝0.02）。治療を完遂した患者で，TRMはタンデムauto SCT群とタンデムauto-allo SCT移植群の間に有意な差はなかった（p＝0.09）。しかし，疾患関連死亡率はタンデムauto SCT群で有意に高かった（43% vs 7%，p＜0.001）。タンデムauto-allo SCT群のgradeⅡ-Ⅳ急性GVHDの発症率43%であった。この試験ではタンデムauto-allo SCT群の優位性が示されている。スペインからも比較試験の結果が報告された[23]。この試験は他の試験と異なり，1回目のauto SCT後near CR（nCR）以上の効果が得られなかった症例に，2回目の移植がHLA一致同胞ドナーからのRIST（25例）とauto SCT（85例）を比較したものであった。タンデムauto-allo SCTのほうがタンデムauto SCTと比べてCR率（40% vs 11%，p＝0.001）は有意に良好であり，PFS（中央値：到達していないvs 31か月，p＝0.08）もタンデムauto-allo SCTのほうが良好な傾向で，プラトーが観察されており，治癒の可能性が期待された。対照的に，タンデムauto-allo SCTではTRM（16% vs 5%，p＝0.07）が高い傾向であったこと，慢性GVHDも66%の頻度で出現していたことがEFSとOSでは有意差を認めなかったことに関連していたと考えられている。その後，European Bone Marrow Transplantation（EBMT）より，初発MM患者357例を対象とした今までの報告と比べ大規模な比較試験の結果が報告された[24]。HLA一致同胞がいればタンデムauto-allo SCT群へ，HLA一致同胞がいなければauto SCT群となり，参加施設の判断でsingleでもtandemでも選択できることになっている。Auto SCTの前処置はMel 200 mg/m^{2}で，RISTの前処置はTBI 2 Gy＋Flu 90 mg/m^{2}であった。60か月時点のPFS，OSはタンデムauto-allo SCT群がauto単独群より良好であった（それぞれ38% vs 18%，p＝0.001；65% vs 58%，p＝0.006）。また，死亡リスクおよび再発リスクもタンデムauto-allo SCT群で良好であった（それぞれp＝0.047，p＝0.003）。タンデムauto-allo SCTのほうがタンデムauto-SCTとくらべてCR率（51% vs 41%，p＝0.02）は有意に良好であったが，TRM（16% vs 4%，p＜0.001）は有意に高かった。gradeⅡ-Ⅳ急性GVHDの発症率20%であり，慢性GVHDの発症率は54%であった。この試験ではタンデムauto-allo SCT群の優位性が示されている。その後，観察期間の中央値が96か月という長期follow upの成績が報告され，PFS，OS，再発リスクにおいても同様にタンデムauto-allo SCT群の優位性が示された[25]。さらに，The Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network（BMT CTN）よりイタリアの比較試験と同様の方法で初発MM患者710例を対象としたタンデムauto-allo SCTとタンデムauto SCTの大規模比較試験の結果が報告された[26]。この試験の特徴は，タンデムauto SCT群は維持療法としてthalidomido（Thal）＋dexamethasone（Dex）療法を行う群としない群にランダマイズすること，β_2-ミクログロブリン高値と13番染色体欠失を持つ症例はハイリスク患者として別に解析することであった。結局タンデムauto SCT群間で維持療法の有無でのPFS，OSに差がなかったため，まとめて解析を行うこととなった。3年PFSはタンデムauto SCT群とタンデムauto-allo SCT群ではそれぞれ46%と43%（p＝0.67）で，3年OSはそれぞれ80%と77%（p＝0.19），TRMはそれぞれ4%と11%（p＝0.04）であった。タンデムauto-allo SCT群のgradeⅡ-Ⅳ急性GVHDと慢性GVHDは，それぞれ26%と54%であった。ハイリスク患者においてもこの結果は類似していた。この試験ではEBMTからの報告と異なる結果であり，タンデムauto-allo SCTの優位性が示されなかった。以上の結果から個々の試験によって一定の結果が得られておらず，タンデムauto-allo SCTがタンデムauto SCTと比較して生存期間を改善させるという確実な証拠は乏しいと結論せざるを得ない。最近，論文化もしくは学会報告されたタンデムauto SCT vs タンデムauto-allo SCTのメタ解析が報告された。Armesonらは論文化されている5つの試験と学会報告されている1つの試験のメタ解析を行った[27]。解析対象はタンデムauto SCTは1192例，タンデムauto-allo SCTは630例であった。TRMおよびCRはタンデムauto-allo SCT群が高いが，割り付けされてから36か月以内と以上で解析してもOSは両群間で差を認めず，PFSも同様の結果であった。Kharfan-DabajaらはArmesonらの行ったメタ解析に含まれていたIFM99-03試験とIFM99-04試験に対して，真の無作為化試験でないとの理由で解析から外し，論文化されている4つの試験と学会報告されている1つの試験の1538例を対象にメタ解析を行った[28]。CRはタンデムauto-allo SCT群が高かったが，非常に良い部分寛解（very good partial response，VGPR）以上の奏効には差を認めなかった。EFSおよびOSとも両群間で差を認めず，非再発死亡（non-relapse mortality，NRM）はタンデムauto-allo SCT群が高かった。よって現時点では初回治療としてタンデムauto-allo SCTを行うことは疑問が残る。

結論と今後の展望

MMに対するallo SCTの歴史は古いが，現時点においては未だ標準治療とはいえず，研究的治療と言わざるを得ない。しかし，S9321試験では生存曲線がプラトーとなっており，一部の症例は治癒している可能性があるかもしれない[11]。またタンデムauto-allo SCTの優位性を示した報告のPFS，OSの差は，移植後5年を越えた時点で出てきているように思われ[25]，正確に評価するには長期の追跡調査が必要なのかもしれない。ところが最近のMMの治療はbortezomibなどのプロテアソーム阻害剤（proteasome inhibitor，PI）やThal，lenalidomideなどの免疫調節薬（immunomodulatory drugs，IMiDs）が主流で飛躍的な治療成績の向上が得られており[29]，auto SCTでさえ初回治療で行うことが疑問視されてきている。現時点で標準リスク患者においてはPI±IMiD＋auto SCTで長期生存が得られており[30-32]，TRMが10-20%であるRISTは容認できないと思われる。t(4;14）の染色体異常を持つハイリスク患者においてはbortezomib based regimenにていくつかの例で予後の改善が得られてきているが[33]，まだ十分満足できるものではない。ところが，del（13q），del（17p），t(4;14）やt(14;16）の染色体異常を持つハイリスク患者におけるallo SCTの有効性を示す報告もみられ[25,34,35]，今後，臨床試験で検証する必要がある。またBrunoらの報告ではRIST前の治療効果がCRもしくはVGPRであれば生存期間の延長が得られている[18]ので，高率にCR＋VGPRに導入できるPIやIMiDsを併用することにより，allo SCT後のGVM効果がより期待でき，生存期間の改善が得られる可能性がある。今までのallo SCTの前向き試験にはPIやIMiDsが組み入れられていなかったこともあり，今後，allo SCTを発展させていく上で，例えば標準リスク患者は初回再発時に，ハイリスク患者は初回治療として，auto SCTと同様に寛解導入療法，移植前処置および強化維持療法に新規薬剤を組み入れる戦略が考えられる。しかし，最近ではPIとIMiDs両方に耐性の症例がみられてきており，その予後は悪く[36]，第二世代PIであるcarfilzomib[37]や第三世代のIMiDであるpomalidomide[38]が有望視されている。本邦でも近々使用可能になると思われるが，これらの薬剤のみでは長期生存は期待できないと思われるので，奏効後の地固め療法として，同種移植の可能性はあると考える。海外では新規薬剤を組み入れた新しいデザインの臨床試験が行われ，有望な成績が出つつある[39-43]。本邦においてもMMの治療成績の向上のため，allo SCTの現状および治療成績を把握し，前向きな臨床試験を推進していくことが重要と思われる。

著者役割

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。

角南一貴　講演料　セルジーン株式会社
　　研究費　大鵬薬品工業株式会社
　　セルジーン株式会社
　　小野薬品工業株式会社
　　武田薬品工業株式会社

文　献

1. McElwain TJ, Powles RL, High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. Lancet 1983; **2**: 822-824.
2. 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.
3. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. N Engl J Med 2003; **348**: 1875-1883.
4. Gahrton G, Svensson H, Cavo M, et al. Progress in allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: A comparison between transplants performed 1983-93 and 1994-98 at European Group for Blood and Marrow Transplantation centers. Br J Haematol 2001; **113**: 209-216.
5. Shimazaki C, Fujii H, Yoshida T, et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma. Results from the Japan Myeloma Study Group（JMSG）. Int J Hematol 2005; **81**: 342-348.
6. 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 Leukemia Working Party of the EBMT. Blood 2005; **105**: 4532-4539.
7. Crawley C, Iacobelli S, Björkstrand B, et al. Reduced-intensity conditioning for myeloma: lower nonrelapse mortality but higher relapse rates compared with myeloablative conditioning. Blood 2007; **109**: 3588-3594.
8. Kröger N, Schwerdtfeger R, Kiehl M, et al. Autologous stem cell transplantation followed by a dose-reduced allograft induces high complete remission rate in multiple myeloma. Blood 2002; **100**: 755-760.
9. Maloney DG, Molina AJ, Sahebi F, et al. Allografting with non-myeloablative conditioning following cytreductive autografts for the treatment of patients with multiple myeloma. Blood 2003; **102**: 3447-3454.
10. Björkstrand B, Ljungman P, Svensson H, et al. Allogeneic bone marrow transplantation versus autologous stem cell transplan-

tation in multiple myeloma: A retrospective case-matched study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood 1996; **88**: 4711-4718.
11. 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.
12. Gerull S, Goerner M, Benner A, et al. Long-term outcome of nonmyeloablative allogeneic transplantation in patients with high-risk multiple myeloma. Bone Marrow Transplant 2005; **36**: 963-969.
13. Mohty M, Boiron JM, Damaj G, et al. Graft-versus-myeloma effect following antithymocyte globulin-based reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2004; **34**: 77-84.
14. Einsele H, Schäfer HJ, Hebart H, et al. Follow-up of patients with progressive multiple myeloma undergoing allografts after reduced-intensity conditioning. Br J Haematol. 2003; **121**: 411-418.
15. Giralt S, Aleman A, Anagnostopoulos A, et al. Fludarabine/melphalan conditioning for allogeneic transplantation in patients with multiple myeloma. Bone Marrow Transplant. 2002; **30**: 367-373.
16. Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al. Improved outcome of allogeneic transplantation in high-risk multiple myeloma patients after nonmyeloablative conditioning. J Clin Oncol. 2002; **20**: 1295-1303.
17. Rotta M, Storer BE, Sahebi F, et al. Long term outcome of patients with multiple myeloma after autologous hematopoietic cell transplantation and nonmyeloablative allografting. Blood 2009; **113**: 3383-3391.
18. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, et al. Nonmyeloablative allografting for newly diagnosed multiple myeloma: The experience of the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo. Blood 2009; **13**: 3375-3382.
19. Vesole DH, Zhang L, Flomenberg N, et al. A phase Ⅱ trial of autologous stem cell transplantation followed by mini-allogeneic stem cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: An analysis of Eastern Cooperative Oncology Group ECOG E4A98 and E1A97. Biol Blood Marrow Transplant 2009; **15**: 83-91.
20. Garban F, Attal M, Michallet M, et al. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by a 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.
21. Moreau P, Garban F, Attal M, et al. Long-term follow-up results of IFM99-03 and IFM99-04 trials comparing nonmyeloablative allotransplantation with autologous transplantation in high-risk de novo multiple myeloma. Blood. 2008; **112**: 3914-3915.
22. 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.
23. Rosiñol L, Pérez-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.
24. Björkstrand 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.
25. Gahrton G, Iacobelli S, Björkstrand B, et al. Autologous/reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation vs autologous transplantation in multiple myeloma: long-term results of the EBMT-NMAM2000 study. Blood 2013; **21**: 5055-5063.
26. Krishnan A, Pasquini MC, Logan B, et al. Autologous haemopoietic stem-cell transplantation followed by allogeneic or autologous haemopoietic stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma（BMT CTN 0102）: a phase 3 biological assignment trial. Lancet Oncol 2011; **12**: 1195-1203.
27. Armeson KE, Hill GE, Costa LJ. Tandem autologous vs autologous plus reduced intensity allogeneic transplantation in the upfront management of multiple myeloma: meta-analysis of trials with biological assignment. Bone Marrow Transplant. 2013; **48**: 562-567.
28. Kharfan-Dabaja MA, Hamadani M, Reljic T, et al. Comparative efficacy of tandem autologous versus autologous followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Hematol Oncol. 2013; **6**: 2. doi: 10.1186/1756-8722-6-2.
29. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. Blood 2008; **111**: 2516-2520.
30. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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; **28**: 4630-4634.

34. Roos-Weil D, Moreau P, Avet-Loiseau H, et al. Impact of genetic abnormalities after allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma: a report of the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. Haematologica. 2011; **96**: 1504-1511.
35. Kröger N, Badbaran A, Zabelina T, et al. Impact of high-risk cytogenetics and achievement of molecular remission on long-term freedom from disease after autologous-allogeneic tandem transplantation in patients with multiple myeloma. Biol Blood Marrow Transplant 2013; **19**: 398-404.
36. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: A multicenter international myeloma working group study. Leukemia 2012; **26**: 149-157.
37. Kortuem KM, Stewart AK. Carfilzomib. Blood 2013; **121**: 893-897.
38. Lacy MQ, McCurdy AR. Pomalidomide. Blood 2013; **122**: 2305-2309.
39. Kröger N, Badbaran A, Lioznov M, et al. Post-transplant immunotherapy with donor-lymphocyte infusion and novel agents to upgrade partial into complete and molecular remission in allografted patients with multiple myeloma. Exp Hematol 2009; **37**: 791-798.
40. El-Cheikh J, Crocchiolo R, Furst S, et al. Lenalidomide plus donor-lymphocytes infusion after allogeneic stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning in patients with high-risk multiple myeloma. Exp Hematol 2012; **40**: 521-527.
41. Caballero-Velázquez T, López-Corral L, Encinas C, et al. Phase Ⅱ clinical trial for the evaluation of bortezomib within the reduced intensity conditioning regimen（RIC）and post-allogeneic transplantation for high-risk myeloma patients. Br J Haematol 2013; **162**: 474-482.
42. Michallet M, Sobh M, El-Cheikh J, et al. Evolving strategies with immunomodulating drugs and tandem autologous/allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in first line high risk multiple myeloma patients. Exp Hematol 2013; **41**: 1008-1015.
43. Alsina M, Becker PS, Zhong X, et al. Lenalidomide maintenance for high-risk multiple myeloma after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2014; **20**: 1183-1189.

Allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma

Kazutaka Sunami

Department of Hematology, National Hospital Organization Okayama Medical Center

Abstract

Allogeneic stem cell transplantation (allo SCT) for multiple myeloma (MM) may exhibit graft versus myeloma effects (GVM) without contamination with tumor cells. It has been used as the only treatment method that may achieve the cure of myeloma. However, in comparative studies with autologous stem cell transplantation (auto SCT), the treatment-related mortality was high in patients who underwent allo SCT, not leading to an improvement in the prognosis ; this procedure remains at the stage of experimental therapy. Recently, the introduction of proteasome inhibitors and immunomodulatory drugs has improved the results of MM treatment. A new therapeutic strategy for allo SCT involving a combination of these drugs should be developed. (Journal of Hematopoietic Cell Transplantation 4 (1) : 1-8, 2015.)