

多発性骨髄腫の標準的な寛解導入療法—新薬を含む多剤併用療法の現況—

東京女子医科大学医学部血液内科学（主任：泉二登志子教授）

ワダマキオ
和田真紀夫

（受理 平成25年1月31日）

Conventional Induction Therapy for Multiple Myeloma. Recent Trends in Combination Chemotherapy
Involving Newly Available Agents

Makio WADA

Department of Hematology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

Comprehensive clinical practice guidelines for the management of patients with multiple myeloma (MM) and related disorders are now available for the United States of America, United Kingdom, and other countries. All these countries developed high evidence-based guidelines through original systematic reviews of published studies worldwide. Common recommendations with a high evidence level are as follows: Chemotherapy is not indicated in patients with asymptomatic myeloma. High dose therapy (HDT) and autologous stem cell transplant should be considered for all patients with MM where possible. Regimens containing melphalan, which compromises the stem cell reserve, should be avoided in patients who are potential candidates for transplants. The recent introduction of novel agents, such as thalidomide, lenalidomide, and bortezomib has led to marked improvements in the survival of patients with MM. Recommended examples of induction therapy prior to HDT include the combination of dexamethasone/doxorubicin or cyclophosphamide, and bortezomib, one of the novel agents, or a combination including two of the novel agents. Examples for non-transplant candidates include the combination of melphalan/prednisone and one of the novel agents.

Key Words: myeloma, chemotherapy, novel agents, improvement

はじめに

「多発性骨髄腫の診断と治療に関するガイドライン」として英国骨髄腫フォーラム (UK Myeloma Forum: UKMF, British Committee for Standards in Haematology: BCSH) の初版 (2005年版) が発刊され, 6年後の改訂版 (2011年版) もすでに出版されている¹⁾. このほかに ESMO (The European Society for Medical Oncology) からは「多発性骨髄腫の診断, 治療, フォローアップのための臨床実践ガイドライン」が発刊されているほか²⁾, 米国の NCCN (National Comprehensive Cancer Network) がオンライン発行している「NCCN 多発性骨髄腫ガイドライン」は毎年改定が行われ, すでに Version 1.2013 が発表されている³⁾. 本稿では UKMF2011年版を基に骨髄腫治療の骨格を概説した上で, NCCN2013年版から得

られた最新情報も加えて紹介したい (以降, ただし書きがなければ情報源は UKMF2011年版とする).

1. 骨髄腫治療の基本的事項

化学療法は症候性骨髄腫 (臨床症状がなくとも骨髄腫関連臓器障害を伴う骨髄腫を含む) に対して適用される. 新しい国際診断基準 (国際骨髄腫ワーキンググループ, 2003) では骨病変がある症例も症候性とみなされ, 臨床症状がなくても治療が必要とされている.

腫瘍に対する治療効果の判定は, 血清 M タンパク量, および/または尿中軽鎖排泄量の変化に基づいて行われる. 完全寛解の確証には免疫固定法 (immunofixation: IF) によって M タンパクが検出されないことが必要である. 通常免疫電気泳動法で M タンパクが検出されなくても IF 法でまだ M タンパ

クが検出される場合は、予後は部分寛解 (partial response : PR) と同等であると報告されている。血清遊離軽鎖 (serum-free light chain : SFLC) の検査は、遊離軽鎖型と非分泌型骨髄腫の経過観察に有用であるばかりでなく、通常の M タンパク型のほとんどの症例でも経過観察に有用であると報告されている。それは SFLC の半減期が短いため M タンパクよりも早く治療効果を反映する可能性があるためである。

骨髄腫の治療目標は現在のところ、①病勢を抑制すること、② QOL (quality of life, 生活の質) を最大限に良くすること、③生存期間を延ばすことに置かれている。これらの目的は特定の化学療法と支持療法を組み合わせることによって達成されるが、個々の症例に応じたテーラーメイド医療を行うことが重要である。したがって可能な限り大量化学療法を行うことが推奨されているものの、年齢の問題や特殊な事情、あるいは一般的な全身状態が不良なため、大多数の症例では大量化学療法を受けることができない。

2. 近年の治療の進歩

サリドマイド (thalidomide : サレド Thaled, T), レナリドミド (lenalidomide : レブラミド Revlimid, R), そしてデキサメタゾン (dexamethasone : レナデックス Lenadex, D) との併用で通常は使われるボルテゾミブ (bortezomib : ベルケイド Velcade, V) などの新たな治療薬が導入されてから、骨髄腫患者の生存期間は明らかに改善されている。また、最初に行われた治療の奏効率が高いと治療効果が長期間維持されることが示唆されており、また移植治療後においては、移植で完全寛解が得られると無進行生存期間 (progression-free survival : PFS) と全生存期間 (overall survival : OS) が延長することが示唆されている。

3. 大量化学療法前の寛解導入療法

大量化学療法 (high dose therapy : HDT) を計画しているか、HDT が将来の治療選択肢となりうるような症例においては、寛解導入療法の狙いは、高い寛解率を速やかに得ること、毒性を最小限に抑えること、そして末梢血幹細胞 (peripheral blood stem cell : PBSC) の動員が可能となるような幹細胞機能を保持することにある。新しい治療が導入される以前においては、HDT とそれに続く自家幹細胞移植 (autologous stem cell transplantation : ASCT) が計画されている症例に対する標準的な処置は、たとえば VAD 療法のような大量デキサメタゾン療法を基

本とした寛解導入療法を実施することであった (vincristine, doxorubicin and dexamethasone : VAD)。これらの多剤併用療法での奏効率は 55~84% であり、当時の基準での完全寛解率は 8~28% であった (現行の基準はより厳格になっている)。

1) サリドマイドを含むレジメンの治療成績

サリドマイド療法と標準的な寛解導入療法とを比較する臨床試験がいくつも行われている。総じてみると、サリドマイドとデキサメタゾンの併用による寛解導入療法を行っても、ASCT 後の奏効率はめざましくは改善しないという結果であった。HOVON の第三相試験では TAD 療法 (thalidomide, doxorubicin and dexamethasone) を用いて VAD 療法と比較し、寛解導入療法においては部分寛解以上を含む全体の奏効率は改善し、ASCT 後の PFS の延長も認められたが OS に変わりはない⁴⁾。

2) ボルテゾミブを含むレジメンの治療成績

いくつもの臨床試験でボルテゾミブ (プロテアソーム阻害剤のベルケイド、かつての PS-341, P) とデキサメタゾンの併用もしくはさらに多剤併用療法を併用するレジメンを用いて、治療歴がなく ASCT の候補となりうる症例の移植前治療を行ったところ、66~95% という高い奏効率が得られ、報告された範囲での完全寛解率は 6~24% であった。しかし、これらの臨床試験の一つである IFM 試験では、PFS は有意に延長したにもかかわらず OS が改善するまでには至らなかった⁵⁾。

3) レナリドミドを含むレジメンの治療成績

いくつかの第二相臨床試験ではレナリドミド (サリドマイドの誘導体で副作用が軽減されている経口剤レブラミド) とデキサメタゾンの併用もしくはさらに多剤併用療法を併用するレジメンが用いられ、76~91% という高い奏効率が得られたと報告されている。しかし、長期間におよぶレナリドミド治療のあとでは必要とされる幹細胞採取ができなくなるという問題があり、現在では治療開始から 6 ヶ月以内に幹細胞を採取することが推奨されている。

4) 2つ以上の新薬を含む移植前寛解導入療法の治療成績

2つ以上の新薬を含む寛解導入療法を移植前に行うと高い奏効率と高い完全寛解率が得られることが報告されている。ボルテゾミブ、サリドマイド、デキサメタゾンの併用療法 (VTD) では奏効率は 82~92% で、完全寛解率は 18~29% と報告されている。これらの高い奏効率が、ASCT 後の PFS と OS の延

長に寄与するかどうかは今後の確認が必要である。

4. 大量化学療法 (HDT) が見込まれない症例の初期化学療法

高齢の症例やほかの理由で移植が適さないような症例に対する治療の目的は、最小限の治療毒性で最大限の治療効果を発揮することである。これらの症例にはさまざまなケースが含まれているため、治療に対する忍容性もさまざまであり、全身状態の悪い症例では治療自体も弱めに調整する必要がある。

大規模なメタ解析では、経口投与のメルファランとプレドニゾロンの併用療法 (MP) で、経静脈投与の薬を含む多剤併用療法に匹敵する効果が得られることが示されている。したがってこれまでは、プレドニゾロンを含む MP 療法などの組み合わせがこのグループの初期治療としては主流をなしてきた。

1) サリドマイドを基本としたレジメンの治療成績

サリドマイドは移植以外の治療状況でも広く用いられており、平均 65 歳の症例を対象として実施された第三相試験では、サリドマイドとデキサメタゾンの併用療法 (TD) をデキサメタゾン単独療法と比較したところ、治療 4 サイクル後の時点で、奏効率、再燃までの期間 (time to progression: TTP) とともに明らかに TD 治療群で優れていたが、副作用としてグレード 3 以上の血液学的毒性以外の副作用が 67% もの症例で認められた⁹⁾。298 例の高齢者を対象とした TD と MP 療法を比較した第三相試験では、奏効率は TD 群で勝っていたものの PFS, TTP には差がなく、OS は逆に MP 群が優れているという結果で、高齢者には高用量のサリドマイドとデキサメタゾンに忍容性がないことが考えられた⁷⁾。

高齢者における MP 療法と MPT (melphalan, prednisolone and thalidomide) 療法を比べた 5 つの無作為化比較試験が行われ、すべての試験において MPT 療法群で奏効率と PFS が勝っていたばかりでなく、2 つの試験では OS も有意に延長することが示された。ほかの 3 つの試験で有意差がでなかったのは、MP 療法の無効例で救済療法が有効であったことが影響していると推察された。

2) ボルテゾミブとレナリドミドを基本としたレジメンの治療成績

MP 療法に対してボルテゾミブと MP との併用療法 (VMP 療法) を比較した第三相試験⁹⁾では、VMP 療法群で奏効率、PFS, OS のすべてが勝っており、VMP 療法群で 30% の完全寛解率 (MP 療法群では 4%) と、24 ヶ月の PFS (中央値) (MP 療法群では

16.6 ヶ月) を認めるなどの優れた成績が残されており、本邦でも初発症例に対するボルテゾミブの治療が始まっている。最近行われた類似の試験では、ボルテゾミブの投与頻度を週に 1 回に減らしても同様の奏効率が得られたばかりでなく (修正 VMP 療法)、副作用の末梢神経障害を減弱させることができた。

MP とレナリドミドとの併用療法 (MPR 療法) も試みられ、第一、二相試験の結果では VMP 療法に匹敵する奏効率が得られたばかりでなく、血液学的毒性以外の副作用の発現率を低く抑えられた⁹⁾。レナリドミドと高用量または低用量のデキサメタゾンとの併用療法とを比較した新患 445 例での無作為化比較試験では、1 年目の OS が低用量のデキサメタゾン併用群で有意に良好であったため、途中で試験内容が変更された¹⁰⁾。現在はレナリドミドと低用量のデキサメタゾンとの併用 (Rd) 療法と、メルファランを基本としたレジメンとの比較試験が行われている。

5. 推奨されている治療のまとめ

1) HDT 前の寛解導入療法で特に推奨されている事項

VAD 療法もしくはデキサメタゾンの単独療法は、もはや常に変更されるような寛解導入療法とすべきではない。寛解導入療法にはサリドマイド、レナリドミド、あるいはボルテゾミブなどの新薬を少なくとも 1 つを加えるべきである。奏効率という観点で見ただけの場合に VAD 療法より優れている寛解導入療法としては、CTD (cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone), TAD, ボルテゾミブ/デキサメタゾンそして PAD (bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) 療法などが挙げられる。

2) 高齢やまたはほかの理由 (合併症や全身状態不良など) で移植が適さないなど、HDT が見込まれない症例における初期化学療法で特に推奨されている事項

寛解導入療法としては、以下のどちらかを選ぶべきである。MPT や CTDa (attenuated CTD) のように、サリドマイドを含みアルキル化剤とステロイドを併用する治療 (グレード A 推奨, レベル Ib エビデンス)。ボルテゾミブとメルファラン、プレドニンを併用する治療 (グレード A 推奨, レベル Ib エビデンス)。(以上の概説事項の出典は英国骨髄腫フォーラム UKMF の骨髄腫ガイドライン 2011 版)

6. 米国 NCCN の骨髄腫ガイドライン (Ver 1.2013 版) に掲載されている治療レジメン

Table Summary of primary therapy for multiple myeloma by NCCN (Verl. 2013)⁹⁾

	Preferred Regimens	Other Regimens
Primary Therapy for Transplant Candidates	bortezomib/dexamethasone (BD) (category 1)	dexamethasone (category 2B)
	bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone (BCD) (category 2A)	pegylated liposomal doxorubicin/vincristine/dexamethasone (DVD) (category 2B)
	bortezomib/doxorubicin/dexamethasone (BAD) (category 1)	thalidomide/dexamethasone (TD) (category 2B)
	bortezomib/lenalidomide/dexamethasone (BLD) (category 2A)	
	bortezomib/thalidomide/dexamethasone (BTD) (category 1)	
	lenalidomide/dexamethasone (LD) (category 1)	
Primary Therapy for Non-Transplant Candidates	bortezomib/dexamethasone (BD) (category 2A)	dexamethasone (category 2B)
	lenalidomide/low-dose dexamethasone (Ld) (category 1)	pegylated liposomal doxorubicin/vincristine/dexamethasone (DVD) (category 2B)
	melphalan/prednisone/bortezomib (MPB) (category 1)	melphalan/prednisone (MP) (category 2A)
	melphalan/prednisone/lenalidomide (MPL) (category 1)	thalidomide/dexamethasone (TD) (category 2B)
	melphalan/prednisone/thalidomide (MPT) (category 1)	vincristine/doxorubicin/dexamethasone (VAD) (category 2B)

1) 米国 NCCN の骨髄腫ガイドライン (Ver1.2013 版) (Table) の概説

VAD 療法はこれまで移植前の標準的な寛解導入療法であったが、VAD 療法のビンクリスチンに変えてボルテゾミブを加えた BAD 療法の有効性が示され (HOVON-65/GMMG-HD4 第三相試験)¹¹⁾、さらにドキシソルピシンに変えてシクロホスファミド (cyclophosphamide) を用いる BCD 療法の有効性も示されている (3つの第二相試験)。サリドマイド/デキサメタゾン療法 (TD) 自体も有用な治療法として評価されているが、TD にさらにボルテゾミブを加えた BTD 療法の有効性も示されている (GIMEMA 第三相試験/PETHRMA/GEM 第三相試験)¹²⁾¹³⁾。

また、ECOG 第三相試験/SWOG 第三相試験によってデキサメタゾンにレナリドミドを加えた LD 療法の有効性が示されたほか^{14)~16)}、これにさらにボルテゾミブを加えた BLD 療法の有効性も示されつつある (IMF2008 第二相試験/EVOLUTION 第二相試験)^{17)~19)}。

移植前治療として挙げられている多くの治療法は、移植を前提としない場合の初期治療としても選択可能であるが、メルファランを含む治療法だけは幹細胞の確保を妨げるので、移植候補とならない場合に限った治療選択肢ということになる。

古典的な MP 療法に対して、MP にサリドマイドやボルテゾミブを併用したメルファラン/プレドニゾン/サリドマイド療法 (MPT)、メルファラン/プレドニゾン/ボルテゾミブ療法 (MPB) の有効性が確認されている。また、MP にレナリドミドを併用するメ

ルファラン/プレドニゾン/レナリドミド療法 (MPL) の有効性についても明らかになりつつあるが、PFS に関して有意差は認められず、さらに MPL 療法のあとにレナリドミド単剤での維持療法を行うことでプラセボ投与に比べて有意に PFS が延長すると報告されている (MM-015 第三相無作為化試験)²⁰⁾。

レナリドミド/低用量デキサメタゾン (Ld) という組み合わせの治療も有効であると認められているが、ボルテゾミブ/デキサメタゾン療法 (BD) はボルテゾミブ/MP 併用療法 (MPB) と変わらぬ PFS を示したと報告されており、その有効性が認められている (UPFON 第三相試験)²¹⁾。

再発もしくは治療抵抗例に対する救済療法として、いくつかの新薬が試みられている。カルフィルゾミブ (carfilzomib) は第二世代のプロテアソーム阻害剤で、プロテアソームに高い選択性があり、非可逆的に結合する。難治例に対するカルフィルゾミブの単剤 (週 2 回の静脈注射を 4 週間のうちの 3 週間に投与) を用いた第二相試験の結果では、23.7% の奏効率と 7.8 ヶ月の奏効期間が報告されている。ボルテゾミブの皮下注射治療よりも末梢神経障害の頻度が少なかった。現在行われている第三相試験では、レナリドミド/低用量デキサメタゾン療法 (Ld) にカルフィルゾミブを併用する群としない群とを比較検討しており (ASPIRE)²²⁾、また別の第三相試験ではボルテゾミブ/低用量デキサメタゾン療法 (Bd) とカルフィルゾミブ/低用量デキサメタゾン療法 (Cd) の比較試験が行われている (ENDEAVOR)²³⁾。

ベンダムスチン (bendamutine) が移植後の再発例に有効であることが報告されており、ベンダムスチン/レナリドミド/デキサメタゾンの併用療法の第一/二相試験が行われている。最良部分寛解 (very good partial response : VGPR) 24% を含む 52% の部分寛解率が報告されており、1 年目の PFS 率も 20% であった²⁴⁾。

ポリノスタット (vorinostat) はヒストン・デアセチラーゼ クラス I/クラス II タンパクの経口阻害剤で、難治例での第一相試験および引き続いて行われた第二相試験でその有効性が示唆された。このため現在行われている第二相試験では、ポリノスタット/ボルテゾミブ併用療法とボルテゾミブ単剤療法の比較試験が行われており、後者の奏効率が 41% なのに対して、併用群での奏効率は 56% と高く、PFS (中央値) も 6.83 ヶ月に対して 7.63 ヶ月と延長していると報告されている²⁵⁾。

最後に、サリドマイドあるいはレナリドミドを基本とした治療を受ける場合は、深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis : DVT) を防ぐために抗凝固剤を予防的に服用することが推奨されている。また、ボルテゾミブ投与に関連した帯状疱疹は、アシクロビルの予防投与によって減らすことができる。ボルテゾミブでは DVT の頻度は少ないが、末梢神経障害や胃腸機能障害の発生頻度が高いので、十分な観察と適切な支持療法で対処することが求められている。

おわりに

多発性骨髄腫の治療は古典的には長く MP 療法が用いられてきた。その後、ニトロソウレアやアルキル化剤などを組み合わせた多剤併用療法が種々試みられたにも関わらず、総括的なメタ解析の結果では、MP 療法を凌ぐような治療法は見出し得なかった。インターフェロンの導入は明るい兆しが見える夢の治療法に思われたが、維持療法で用いた場合に有意差をもって有効性が認められたものの、費用対効果もしくは副作用による QOL の低下と相殺されてしまい表舞台から姿を消すこととなった。その後、広く行われるようになった末梢血幹細胞移植は治療すらもたらし得る画期的な治療法として確固たる地位を占めるに至ったが、高齢者に多い多発性骨髄腫という疾病においては適用症例に限りがあるのが現状である。

そのような状況の中で、副作用のために長く封印されていたサリドマイドという薬が骨髄腫の治療薬として新たに復活して利用されるようになったこと

は、骨髄腫治療において大きなブレイクスルーとなった。今では副作用が少ないサリドマイドの誘導体リナリドミドが開発されるに至り、サリドマイド関連治療の幅は大きく膨らんできている。さらに遺伝子治療薬のプロテアソーム阻害剤ボルテゾミブが導入され、骨髄腫治療の現状は大きく様変わりしつつある。新たにプロテアソーム阻害剤のカルフィルゾミブ、あるいは、ヒストン・デアセチラーゼ クラス I/クラス II タンパクの経口阻害剤ポリノスタットの臨床試験も始まっており、これまでのところは有効な成績を収めつつある。このような骨髄腫治療の状況の中で臨床家に求められることは、エビデンス作りに積極的に参加して、有効な治療薬を効率的に使うことである。

エビデンスレベル Ia, Ib と推奨グレード A について (UKMF)

エビデンスレベル Ia : 無作為化対照比較試験のメタ解析から得られた証拠

エビデンスレベル Ib : 少なくとも一つの無作為比較試験から得られた証拠

推奨グレード A : エビデンスレベル Ia, Ib に相当。少なくとも一つの質の高い無作為化対照比較試験で、特定の推奨内容を一貫して取り扱っているものが基となった推奨

カテゴリー 1, 2A, 2B について (NCCN)

カテゴリー 1 : レベルの高い根拠を基にしており、その治療への参加が適切であるという NCCN の一致した見解が得られているもの

カテゴリー 2A : レベルのやや低い根拠を基にしており、その治療への参加が適切であるという NCCN の一致した見解が得られているもの

カテゴリー 2B : レベルのやや低い根拠を基にしており、その治療への参加が適切であるという NCCN の見解が得られているもの

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) Bird JM, Owen RG, D'Sa S et al: Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. Br J Haematol 154: 32-75, 2011
- 2) Harousseau JL, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group: Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 21(Suppl 5): 155-157, 2010
- 3) National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2012: NCCN Guidelines Version 1.2013 (08/16/12) Multiple Myeloma. <http://www.nccn.org/clinical.asp> (accessed on August 30, 2012)

- 4) **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* **115**: 1113–1120, 2010
- 5) **Harousseau JL, Attal M, Averbach 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* **28**: 4621–4629, 2010
- 6) **Rajkumar SV, Blood E, 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* **24**: 431–436, 2006
- 7) **Ludwig H, Hajek R, Tóthová E et al:** Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* **113**: 3435–3442, 2009
- 8) **San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK et al:** Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *New Engl J Med* **359**: 906–917, 2008
- 9) **Palumbo A, Falco P, Corradini P et al:** Melphalan, prednisone, and lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma: a report from the GIMEMA—Italian Multiple Myeloma Network. *J Clin Oncol* **25**: 4459–4465, 2007
- 10) **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 randomized controlled trial. *Lancet Oncol* **11**: 29–37, 2010
- 11) **Sonneveld P, Schmidt-Wolf I, van der Holt B et al:** HOVON-65/GMMG-HD4 randomized phase III trial comparing bortezomib, doxorubicin, dexamethasone (PAD) vs VAD followed by high-dose melphalan (HDM) and maintenance with bortezomib or thalidomide in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MM) [abstract]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* **116** (21): Abstract 40, 2010
- 12) **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 randomized phase 3 study. *Lancet* **376**: 2075–2085, 2010
- 13) **Rosiñol L, Cibeira MT, Mateos MV et al:** A phase III PETHEMA/GEM study of induction therapy prior autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: superiority of VTD (bortezomib/thalidomide/dexamethasone) over TD and VBMCP/VBAD plus bortezomib [abstract]. *Blood* **116** (21): Abstract 307, 2010
- 14) **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* **110**: Abstract 77, 2007
- 15) **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* **108**: Abstract 799, 2006
- 16) **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* **110**: Abstract 74, 2007
- 17) **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 IFM2008 phase II study [abstract]. *Blood* **116** (21): Abstract 624, 2010
- 18) **Roussel M, Facon T, Moreau P et al:** Firstline treatment and maintenance in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Recent Results Cancer Res* **183**: 189–206, 2011
- 19) **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* **119**: 4375–4382, 2012
- 20) **Palumbo A, Hajek R, Delforge M et al:** Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* **366**: 1759–1769, 2012
- 21) **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* **116**: Abstract 619, 2010
- 22) <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01080391> (accessed on August 30, 2012)
- 23) <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01568866> (accessed on August 30, 2012)
- 24) **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* **119**: 4608–4613, 2012
- 25) **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* **118**: Abstract 811, 2011