**くすぶり型多発性骨髄腫の臨床経過調査と新たな層別化システムの開発**

**International Myeloma Working Group**

**研究代表者：Marivi Mateos, Shaji Kumar, Brian Durie, Jesus San Miguel**

**背景**

くすぶり型多発性骨髄腫（SMM）は、意義不明の単クローン性高γグロブリン血症(MGUS)が先行し、しばしば活動性ないし症候性の多発性骨髄腫(MM)に移行する。SMMは、腫瘍量を規定する検査値によってMGUSと鑑別され、臓器障害の有無（骨髄腫に伴う）によりMMと鑑別される。臨床的には、これらMMに先行する2疾患を鑑別することによりMMや関連疾患に移行するリスクを推定できるが、生物学的にはSMMは確立した疾患群とは言い難い。SMMからMMへの移行率は、診断後の最初の5年間では10％、つぎの5年間では5％、10年以降ではMGUSと同じ率になる。このことは、SMMの1/3は本当はMGUSであり、SMMはMMへの進行を運命づけられた群と予後良好群が混在する疾患群であることを示している。MM関連の潜在的破壊的、時には永続する臓器障害の重要性を考えれば、MMへの進行リスクが高いSMMを同定することは重要であり、この真の高リスク群に対して早期に治療介入する意義を議論すべきである。この試みは、改訂IMWG分類においてMMへの進行の高リスク群（2年間で80％以上）に関与する因子を同定し検証した結果につながり、治療の必要な骨髄腫患者を同定する道を切り開いた。

SMMの新たな診断基準を策定するに当たって、2つの大きな問題がある。進行リスクを上げると報告されているいくつかの予測因子があるが、その寄与度は同等ではなく、併用すると同等になる。我々が進行の高リスク群を同定することができれば、最近MMとして治療された患者群にも当てはめて検討することができる。さらに重要なことは、MM診断に役立つ新たな因子を確立することにより、今まで低い確率ではあるがMMへの移行を予測するとされていた因子を除外することができる。

最近の層別化システム策定の機運は、治療が必要なウルトラ高リスク群の患者が除外されたことにより弱まった。一般的な因子を用いたいくつかの層別化システムは高リスク患者群を同定するために策定されてきた。これらの層別化システムは、腫瘍量を示すM蛋白量や、腫瘍マーカーの血清遊離軽鎖、免疫麻痺のような腫瘍が免疫に与える影響を示す因子などにより構成されていた。近年、SMMに対して早期治療介入すると全生存期間が延長するとする第Ⅲ相試験が少なくともひとつ報告されている。我々が高感度で特異性が高く広く受け入れられ、そして様々なSMMの臨床試験に一律に利用される層別化システムを策定することは大変重要である。

今回の研究の目標は、すべての利用可能な因子を用いた新しい層別化システムを策定するため、SMMの多施設大規模研究を行うことである。

**目的**

**主要評価項目**：MMおよび関連疾患への進行の高リスク群（2年間で50％以上）を同定する層別化システムを策定する。

**副次評価項目**：

１．2年間で80％以上MMに進行する患者群の同定

２．SMMの臨床経過の把握

３．症候性MMに移行したSMMの生存期間

**研究デザイン**

International Myeloma Working Groupに参加している国際的施設の診療録を後方視的に調査する。SMM患者を登録し、診断時からのデータを収集する。

2004年1月1日から2015年12月31日までに診断された患者を登録。

観察期間はSMMの診断時からとする。

基礎データは診断時、6カ月後（±1月）、12カ月後（±３月）のものとする。

MMに進行した患者では、進行した時点のデータを収集する。

症候性MMへの移行は、IMWGの診断基準改定版に基づいて診断する。

**登録症例**

**選択基準**

1. 診断は最近のSMM診断基準に合致するもの。
2. 血清M蛋白量≧3g/dl、または尿中M蛋白量≧500mg/24時間、

　かつ/または

1. 骨髄形質細胞比率が10％以上、60％未満

　かつ

1. CRABや骨髄腫診断事象がない。
2. 診断から3カ月以内の進行がない。
3. 診断時（±３月）のデータが利用可能。
4. 生存している場合、診断時から最低1年以上経過を追っていた患者。
5. SMMからMMへの進行を抑える治療研究に参加していない。

**データ収集**

以下の4症例報告書を使用する。

1. 症例登録票
2. 診断時調査報告書
3. 追跡調査報告書（診断後6カ月）
4. 追跡調査報告書（診断後12カ月）

参加施設の専門家が診療録からデータを収集する。

**調査期間**

2017年8月15日より11月15日。

**データ解析**

連続変数とカテゴリー変数に対しては適切な単変量解析を用いる。奏効率の解析にはロジスティック解析を、無進行期間、全生存期間および奏効期間の解析にはカプラン-マイヤー法を用いる。予後層別化に関するハザード比は比例ハザードモデルで求める。

**登録症例数設定根拠**

本研究の登録症例数は全参加施設において5000例と設定した。

患者数は以前の研究の設定数を根拠とした。

**文献**

1. Kyle RA, Greipp PR. Smoldering multiple myeloma. N Engl J Med 1980;302:1347-9.

2. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. Leukemia 2010;24:1121-7.

3. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 2014;15:e538-e48.

4. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. N Engl J Med 2007;356:2582-90.

5. Rajkumar SV, Larson D, Kyle RA. Diagnosis of smoldering multiple myeloma. N Engl J Med 2011;365:474-5.

6. Larsen JT, Kumar SK, Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Rajkumar SV. Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. Leukemia 2013;27:941-6.

7. Bianchi G, Kyle RA, Larson DR, et al. High levels of peripheral blood circulating plasma cells as a specific risk factor for progression of smoldering multiple myeloma. Leukemia 2013;27:680-5.

8. 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;20:1625-34.

9. Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering multiple myeloma. Blood 2007;110:445A.

10. Lopez-Corral L, Mateos MV, Corchete LA, et al. Genomic analysis of high-risk smoldering multiple myeloma. Haematologica 2012;97:1439-43.

6

11. Madan S, Kyle RA, Greipp PR. Plasma cell labeling index in the evaluation of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2010;85:300.

12. Paiva B, Gutierrez NC, Chen X, et al. Clinical significance of CD81 expression by clonal plasma cells in high-risk smoldering and symptomatic multiple myeloma patients. Leukemia 2012;26:1862-9.

13. 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;110:2586-92.

14. Rajkumar SV, Gupta V, Fonseca R, et al. Impact of primary molecular cytogenetic abnormalities and risk of progression in smoldering multiple myeloma. Leukemia 2013;27:1738-44.

15. Zamagni E, Nanni C, Gay F, et al. 18F-FDG PET/CT FOCAL, but not osteolytic, lesions predict the progression of smoldering myeloma to active disease. Leukemia 2015.

16. Dispenzieri A, Stewart AK, Chanan-Khan A, et al. Smoldering multiple myeloma requiring treatment: time for a new definition? Blood 2013;122:4172-81.

17. Mateos MV, Hernandez MT, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. N Engl J Med 2013;369:438-47