

# Multiple Myeloma

セッション議長：Philip R. Greipp,MD

発表者：Robert Z. Orlowski,MD,PhD; Jeffrey A. Zonder ,MD; Bhoomi Mehrotra,MD



## 「幹細胞移植の適応が無い

## 多発性骨髄腫患者に対する初期治療」

### Initial Therapy of Multiple Myeloma Patients

### Who Are Not Candidates for Stem Cell Transplantation

ロバート Z. オルウオフスキ (Robert Z. Orlowski)

#### 【抄録】

多発性骨髄腫で化学療法を必要とするにもかかわらず、幹細胞移植を伴う大量化学療法に適さないと思われた患者は、伝統的にメルファランとプレドニゾンからなる経口レジメンによって治療を受けています。しかし、再発又は難治性の症例で有効と認められた免疫調節薬剤やプロテアソーム阻害剤などの新しい薬剤の出現によって、これらの新しい治療選択肢を初期治療に取り入れる機運が高まっています。最近、MP療法(メルファランとプレドニゾン)に、サリドマイドやレナリドマイド、或いはボルテゾミブのいずれかの薬剤を加えることによって、いくつかの毒性が増加することによる費用が多少必要になるにしても、全奏効率と完全寛解率が向上することが、数件の第Ⅱ相研究により明らかになりました。MP療法(メルファランとプレドニゾン)にサリドマイドを加えた第Ⅲ相無

作為化試験によると、この対象となる患者群において、MP療法(メルファランとプレドニゾン)単独治療と比べて、この三葉レジメンの方に、無増悪期間(TTP)と全生存期間(OS)の延長が見られたことが既に報告されています。その結果、新しい標準的治療法になると判定されています。更に、細胞遺伝学的異常が多発性骨髄腫の生物学に影響を与えているというような、分子的役割に関する知識が増えており、化学療法に使用できる薬剤も増えてきたため、私たちは、個々の患者の病態の特徴に基づいて、合理的に治療法の選択ができるようになり始めています。多発性骨髄腫の治療に対する、このような悪性度適合戦略及び分子適合戦略によって、これらの患者に対する私たちの医療が変革し、オーダーメイド化し、そして、この病気の治癒に近づくことが約束されるでしょう。

国際ワーキンググループによって推薦された診断基準を使用すると、多発性骨髄腫の患者は、無症候性か症候性のいずれかの病態(表1参照)に分類されます[1]。後者の症候性の患者は、一般に、化学療法を基本とした医療介入が適応される患者だと考えられ、更に、後に幹細胞移植を伴う大量化学療法を受けるのに適応するかどうかで、2群に分類されます[2]。この2次区分を行うのに役立つことを主眼とした基準には、一般に、年齢、全身状態(パフォーマンスステータス)、及び合併している病状などがあります[2]。幹細胞移植について調べた研究では、使用された評価基準が異なっているため、これらのパラメータの種類や、どのようにこれらを適用するかについては、ばらつきがあります。例えば、これらの評価値で、最も重要な項目である年齢について、初期の研究では、65歳より若い患者を登録する傾向がありました[3]。しかし、最近の研究では、少なくとも70歳を超える患者の一部でも、移植が安全に行えることが示されています(例えば、[4,5])。一方では、悪性度が高い染色体の特徴が認められる患者は、自家移植の後でも無増悪期間が短いということを示すデータがあるため、これらの異常が認められる場合は、患者が若くても、標準的アプローチの適応にならないかもしれないということが示されています。それにもかかわらず、わずか2年前まで、移植の適応がなく、化学療法を必要とする患者に対する標準的な治療は、依然としてメルファラン(アル

ケラン; Alkeran®)とプレドニゾンによるMP療法であるという一般的な同意がありました[2]。この治療レジメンは、経口投与で外来処方が可能で、使用が容易であるという利点を持っており、一般に忍容性に優れていました[7]。また、多剤併用化学療法も、効果がより早く得られ、全奏効率が高い傾向があります。しかし、これらの違いは、MP療法で得られたものに比べて、生存期間延長という利点には結びつきませんでした[7]。これらの研究にもかかわらず、完全寛解に至る患者はわずかであり、全奏効率は53.2%と低い値でした[7]。また、MP療法では、全ての多発性骨髄腫患者の5年生存率に、長年にわたって緩やかな改善が見られるだけで[8]、明らかに改善の余地が十分残っています。しかしながら、最近の多発性骨髄腫の病原性や病理生物学に関する知識の拡大と、増加して余る程の私たちの薬剤の蓄えによって、今では、新しい標準的治療が確定されるような、患者に目に見える利益を生み出すことに結びついていきます。以下の章は、これらの期待できる治療法開発と、それらの分子的基礎について、いくつか総括的に述べ、これらの患者の医療に将来可能性のある治療アルゴリズムについて説明しようと思います。

表 1. 骨髄腫関連臓器障害

基準	診断パラメータ
高カルシウム血症	血清カルシウムが 2.75mmol/L (11.0mg/dL) 超過、又は、基準値上限値より 0.25mmol/L 超過
腎機能障害	クレアチニン値が 173mmol/L (1.9mg/dL) 超過
貧血	ヘモグロビン値が 10g/dL 未満、又は基準値下限より 2g/dL 下回る
骨病変	溶解性骨病変、又は圧縮骨折を伴う骨粗しょう症 (場合によっては検査の一環として MRI 検査か CT 検査が必要)
他の関連する検査結果	症候性過粘稠度症 アミロイドーシス 繰り返す細菌感染 (1 年に 3 回以上の発生)

### 悪性度層別化

多発性骨髄腫と診断された患者は、悪性度判定や予後判定に役立つため、過去には、デューリー・サーモン分類法のような様々なシステムによって病期分類が行われていました[9]。最近、全世界の 1 万 1000 人以上の患者を対象に生存期間を予測するパラメータについて、多変量解析が行われ、国際病期分類システム(ISS)と呼ばれる、より正確な分類技術が導入されました[10]。これは、血清アルブミンとβ2ミクログロブリンの検査結果だけに基づいて、3つの病期を定義しています(表2参照)。生存期間中央値がステージIで62カ月、ステージIIで44カ月、そして、ステージIIIで29カ月というグループ分けが定義されています。他の多くの類似した分析法と同じように、年齢は予後不良因子となっており、65歳以上の患者は生存期間が短くなっています。国際病期分類システム(ISS)において、年齢の影響を調べると、65歳未満の患者と65歳以上の患者を比べた場合でも、年齢とは無関係に生存期間が予測できることがわかっています(表3参照)。それと同じように、国際病期分類システム(ISS)は、大量化学療法レジメン又は標準用量化学療法アプローチのどちらを受けている患者でも、正確な予後データを提供しています(表3参照)。その結果、国際病期分類システム(ISS)による病期分類は、幹細胞移植に適応しない多発性骨髄腫患者の重要な悪性度層別化ツールであることは明らかです。

表 2. 多発性骨髄腫の国際病期分類システム[10]

病期	基準	全生存期間 (中央値)
I	血清β2ミクログロブリン <3.5mg/L かつ 血清アルブミン≧3.5mg/L	62カ月
II	I又はIIIでない	44カ月
III	血清β2ミクログロブリン ≧5.5mg/L	29カ月

表 3. 多発性骨髄腫の国際病期分類システムと年齢、化学療法[10]

病期	65歳未満 全生存期間 (中央値)	65歳以上 全生存期間 (中央値)
I	69ヶ月	47ヶ月
II	50ヶ月	37ヶ月
III	33ヶ月	24ヶ月

病期	大量化学療法 全生存期間 (中央値)	標準化学療法 全生存期間 (中央値)
I	111ヶ月	55ヶ月
II	66ヶ月	40ヶ月
III	45ヶ月	25ヶ月

国際病期分類システム(ISS)による病期分類は、多発性骨髄腫患者の予後予測において重要な進歩を表しています。しかし、悪性度が異なる患者を分類する精度をさらに高めるために、この国際病期分類システム(ISS)の病期分類法に他の新しい基準が追加されたり、あるいは、最終的に、これらの評価基準が全て国際病期分類システム(ISS)基準に統合されたりするかもしれません。既に提案されている例として、アルブミンとβ2ミクログロブリンに加えて、末梢血中の形質細胞の数によって計測されるような腫瘍量が提案されています[11]。循環血中単核細胞5万個当りのCD38+CD45-形質細胞数が独立した予後指標であることを実証したデータに基づいて、全生存期間の中央値が13カ月から79カ月以上に及ぶ、4つの悪性度群が特定されています。

通常の染色体分析又はFISH分析で検出された細胞遺伝学的異常が、多発性骨髄腫の予後に主要な役割を果たすことも、次第に明らかになりつつあります。これは治療選択肢として幹細胞移植を受ける患者群に対しては、最も一般的に定義されています。しかし、いくつかの研究によると、従来の化学療法を受けた患者を対象に染色体異常の役割を評価した場合、一般的に従来型のアプローチによる治療結果でも、同じ異常が同様に予後不良に関係していることが確認されています。例えば、ケーニヒスベルク(Konigsberg)らによると、初期治療として、主にメルファランを基にした様々なレジメンの治療を受けた患者の中では、13q14と17p13の欠失は、導入療法の効果が不十分であり、全生存期間(OS)中央値が短いという関係がありました。一方、11qの異常は全生存期間(OS)の中央値が短いことに結びついていました[12]。同様な例で、VBMCP療法(ビンクリスチン、BCNU、メルファラン、シクロホスファミド、プレドニゾン)とインターフェロンを併用するかしないかのいずれかの導入治療に患者を振り分けた、ECOG(東海岸癌臨床試験グループ)のフォンセカ(Fonseca)らによって行われた研究が分析されています[13]。全生存期間(OS)の中央値については、染色体異常の無い患者の45カ月に対して、t(4;14)が認められた患者は26カ月で、17p13の欠失が認められた患者は23カ月でした[14]。注目すべき点は、本研究で、13q14の欠失が認め

られた患者では、35 カ月という中間的な予後であったことです。このことは、著者らが「予後良好」、「予後普通」、「予後不良」の3つの細胞遺伝学的悪性度グループ(表4参照)を提案することにつながりました。

表 4. 有力な細胞遺伝学的根拠に基づく予後分類の一例 [14]

悪性度分類	細胞遺伝学検査異常例	全生存期間(OS) (中央値)
予後不良	t(4;14) t(14;16) -17p13	24.7 カ月
予後普通	-13q14	42.3 カ月
予後良好	その他	50.5 カ月

細胞遺伝学的情報は、明らかに重要な予後情報を提供します。しかし、それを臨床試験の枠外で通常的に使用することに対して、ひとつ論点になっている点は、それによって初期治療又はその後の治療の選択が影響を受けないということです。これは、もはや治療選択肢として幹細胞移植を受ける患者の場合だけではないという説得力のある議論が可能になります。例えば、しばしば線維芽細胞増殖因子受容体 FGFR-3 の過剰発現をもたらす、染色体転座 t(4;14)が認められる患者は、自家幹細胞移植後の無増悪生存期間の中央値が約 8 ヶ月と報告されています[6]。このように小さな効果しか得られないことは、移植を行わないアプローチの方が好ましいかもしれないとか、骨髄非破壊的同種移植などの他の移植アプローチを検討すべきであるということを示唆していると考えられます。しかし、現在、FGFR-3 チロシン・キナーゼを特異的に標的とした薬で、生体外試験では期待できる効果が報告されている新しい薬がいくつか開発されています[15,16]。そのような薬剤が再発/難治性例を対象に臨床試験に導入され、その効果が実証されれば、明らかに初期治療に組み入れられる魅力的な薬剤候補になると思われます。FGFR-3 の発現が見られない場合でも、染色体異常 t(4;14)は、予後不良の特徴を示すかもしれません。しかし、FGFR-3 阻害剤と MP 療法を併用したレジメンは、このような患者群に対して、理論的に根拠がある分子標的アプローチと言えるかもしれません。この種のアプローチに関して、その他の例として、13 番染色体欠失が認められる患者に対して、プロテアソーム阻害剤のボルテゾミブ(ベルケイド®)、或いはボルテゾミブを基本としたレジメンを使用するという例が挙げられるかもしれません。元々、この薬剤は、第 I 相～第 III 相の臨床試験において再発/難治性例の多発性骨髄腫に対して効果があることが示されました[18-20]。興味深いことに、第 II 相試験[19]の副次的な解析では、13 番染色体欠失が認められる患者も、そうでない患者も、同じ奏効率であったことが報告されています。第 III 相試験[20]の結果を、この点について分析すると、予想されたように、13 番染色体欠失が認められる患者で、デキサメサゾン治療を受けた患者の方が、ボルテゾミブ群の対照患者に比べ生存期間が劣っていることが報告されています[21]。重要な点は、ボルテゾミブ治療群では、13 番染色体欠失が認められる患者でも生存期間が劣っていなかった点です。これは、この薬剤によって、この染色体異常の悪影響が克服できたことを示唆しています。13 番染色体欠失の予後不良に関す

る分子的根拠は、はっきりとは特定されていません。しかし、その候補のひとつに、pRb(網膜細胞芽腫がん抑制タンパク質)があります。pRb の変異は、G1/S 遷移の制御不能による細胞周期の調節異常を引き起こすため、プロテアソーム阻害の結果として生じるサイクリン依存性キナーゼ抑制因子の p21Cip1 と p27Kip1 というタンパク質の蓄積によって、13 番染色体欠失の影響を克服するように、G1/S 相での細胞周期の進行が阻止されるのではないかとこの可能性がります。これらの仮説は、まだ検証する必要があります。また、再発/難治性例、及び初期治療例の両者を対象に、13 番染色体欠失患者とボルテゾミブに焦点を合わせた前方視的臨床試験も実施する必要があります。しかし、利用可能なデータによると、13 番染色体欠失が認められる患者を対象にした、例えば、MP 療法とボルテゾミブの併用療法に対して、興味をかきたてる論理的根拠が得られます。更に、将来的には、予後だけでなく、恐らく、最適な治療選択を決定する際にも、通常的に細胞遺伝学的検査及び FISH 検査を行う重要性が強調されます。

## MP 療法を基にしたレジメンによる初期治療

MP 療法は、高齢の患者あるいは幹細胞移植に適さない患者に対する標準的治療法のひとつですが、別の選択肢としてはデキサメサゾン単独療法[2]や MD 療法(メルファラン+デキサメサゾン)もあります。この点に関して、重要な光を当てた研究のひとつが、最近 IFM (フランス語圏内骨髄腫グループ ; Intergroupe Francophone du Myelome)により報告されています。この試験は、65 歳～75 歳までの患者を、MP 療法、MD 療法、デキサメサゾン単独療法、又はデキサメサゾンとインターフェロン併用療法のいずれかに無作為に振り分けたものです[22]。これらのレジメンのいずれでも、特に多い完全寛解(CR)は見られませんでした。MD 療法を受けた患者では、部分寛解(PR)以上として定義された全奏効率が 70%に上りました。これは他の 3 つのレジメンで見られたものより顕著に高い奏効率でした(表 5 参照)。しかし、MD 療法では、重度の副作用の危険性がより高いことにも関係しており、先に行われた類似の研究と同じ様に、副作用のほとんどが肺感染症や敗血症を含むかなり重度の化膿性感染症でした[23]。その上、MD 療法による高い奏効率は、有意に優れた無増悪期間(中央値)や全生存期間(中央値)には結びつきませんでした。従って、この研究者らは、依然として、MP 療法がこの患者層に対する導入療法の標準的治療法であり、この治療法を今後の併用療法開発の出発点とすべきであると結論付けました。

## MP 療法+サリドマイド

多くの研究者が、重要な治療法のひとつとして、MP 療法又は MP 療法に準じたレジメンを使用し、それに免疫調節剤であるサリドマイドを加えようとしてきました(MPT 療法)。サリドマイドは、最初、再発又は難治性の症例に対して効果があることに注目されました[24]。また、サリドマイドは、臨床試験[26,27]と同様に前臨床試験[25]でも、多発性骨髄腫に使用され、初期治療の一部にも含まれているステロイドなどの他の薬剤の効力を増すことが報告されています。そのため、パルンボ(Palumbo)らは、年齢が

61 歳～82 歳の新たに多発性骨髄腫と診断された患者 49 名を逐次登録し、この経口投与の三剤併用療法(表 6 参照)を行い、ヨーロッパ血液骨髄移植グループ(EBMT)/国際骨髄移植登録機構によって推奨された厳密な効果判定基準[28]を使用して、MPT 療法の効果を評価しました。毒性度がグレード 3 又は 4 に達した副作用には、血液系の合併

症が 22%、静脈又は動脈に関係する血栓塞栓症が 20%、肺炎及び带状疱疹を含む感染症が 12%、知覚障害と昏睡状態を含む神経系の合併症が 8%、便秘症状が 6%、そして、皮膚障害及び心臓障害がそれぞれ 2%に見られました[29]。

表 5. 多発性骨髄腫に対する初期治療としてのメルファラン及びデキサメサゾンを経典としたレジメン[22]

	MP (n=109 名)	MD (n=110 名)	Dex (n=109 名)	Dex+IFN (n=101 名)
<b>初期治療効果の質</b>				
部分寛解以上	41%	70%	40%	42%
完全寛解	1%	3%	1%	1%
<b>長期治療結果判定</b>				
無進行生存期間(中央値)	21.1 ヶ月	22.9 ヶ月	12.2 ヶ月	15.2 ヶ月
全生存期間(中央値)	34.0 ヶ月	39.6 ヶ月	33.4 ヶ月	32.0 ヶ月
<b>副作用</b>				
病態進行による死亡	1 例(1%)	0	3 例(3%)	9 例(9%)
重度の化膿性感染	12 例(11%)	22 例(20%)	14 例(13%)	11 例(11%)
何らかの重度の副作用	20 例(18%)	36 例(33%)	34 例(31%)	31 例(31%)

略語：Dex(デキサメサゾン)、IFN(インターフェロン)、MD(メルファラン+デキサメサゾン)、MP(メルファラン+ブレドニゾン)

このレジメンによって、患者が少なくとも部分寛解以上に達したことで定義された全奏率が 73%となり、その中には完全寛解(CR)又はほぼ完全寛解(near-CR)に達した患者が 24%含まれていました。治療効果はすぐに見られ、50%以上の患者が治療を始めて 2 カ月以内に部分寛解に到達しており、効果が最大に達したのは中央値で 4 カ月でした。このように、効果が現れるのが比較的遅い MP 療法の欠点が克服されています。長期に渡る経過観察では、2 年後の無事故生存(EFS)及び全生存率(OS)の予想値はそれぞれ 64%と 91%であることが示されています。

このコンセプトに対して、薬剤強度が少ないアプローチを採用したのは、ディモポウロス(Dimopoulos)らです。彼らは重要な治療法として MD 療法を使用しており、サリドマイドを加えた MDT 療法も行っています。MDT 療法では、年齢が 75 歳以上の患者 50 名に対して、サリドマイドを 5 週間毎に 8 日間だけ投与しています(表 6 参照)。この間投投与スケジュールは、グレード 3 又は 4 の便秘などのいくつかの副作用が発生する危険性を減らしているようです。MDT 療法ではグレード 3 又は 4 の便秘は全く見られませんでした。しかし、他のグレード 3 又は 4 の副作用は、MPT 療法で見られたものと類似しており、好中球減少症が 22%、血小板減少症が 10%、深部静脈血栓症が 9%、傾眠症が 4%、そして、震え症状と運動失調症がそれぞれ 2%に見られています[30]。MPT 療法と同様に効果は非常に早く現れ、50%に病変が縮小するまでの時間の中央値は 2 カ月でした。そして、完全寛解の患者 10%を含む 72%の患者が部分寛解以上に達しています。無増悪期間(TTP)の中央値は 21.2 カ月であり、全生存期間(OS)の中央値は 28.2 カ月だったことが報告されています。

MPT 療法の第 II 相研究から得られた有望な研究結果によって、パルンボ(Palumbo)らは、年齢が 60～85 歳の患者を対象に、初期治療としての MP 療法と MPT 療法を比

較する無作為化第 III 相臨床試験を行うことになりました[31]。MP 療法に比べて MPT 療法は、グレード 3 又は 4 の血栓塞栓性合併症、神経系毒性、感染症発生、および胃腸障害の危険性がかなり高まることが考えられます。また、血栓塞栓性合併症が発生したため、臨床試験の間はエノキサパリン(enoxaparin)投与という形で、低分子重ヘパリンの予防投与が決められました(表 6 参照)。これによって、グレード 3 又は 4 の血栓塞栓性合併症の発生率は、最初の 65 名の患者の 57%から、以降の 64 名の患者では 39%に減少しました(P 値=0.042)。特に、最初に登録され、エノキサパリンが使用される前に治療を受けた患者群で見られたように、全体的な有害事象の危険性が明らかに増加しているにもかかわらず、死亡した患者は、MP 群の 27 名(21%)と比べて、MPT 群で 20 名(16%)だけでした。MPT 療法を受けた患者は、無作為化に MP 療法に振り分けられた患者より全奏率が高く(表 7 参照)、また同じように、完全寛解(CR)、ほぼ完全寛解(nCR)、非常に良い部分寛解(vgPR)のような治療効果の質もより優れたものでした。更に、MPT 療法では、病態が進行した例と同じく、効果が見られなかった例も、少ない数でした。長期に渡る経過観察によると、病態進行、再発、あるいは死亡については、MPT 療法を受けた 129 名の患者のうち 42 名(33%)であり、それに対し MP 療法群では 126 名中 62 名(49%)だったことが報告されています。この結果は、2 年後の無事故生存率(EFS)が、MP 療法の 27%と比べて、MPT 療法では 54%(P 値=0.0006)であったことと同じ意味です。3 年後の全生存率(OS)は、MP 療法単独の 64%に対して、MPT 療法では 80%でした。このことは、MPT 療法を高年齢の多発性骨髄腫患者の標準的治療法とみなす必要があるという明確な指針を与えています。



表 7. 多発性骨髄腫の初期治療としての MP 療法又は MPT 療法[31]

効果判定分類	MPT (129名)	MP (126名)
総合奏効率 (部分寛解以上)	98名(76.0%)	60名(47.6%)
完全寛解 (CR)	20名(15.5%)	3名(2.4%)
部分寛解 (PR)	78名(60.4%)	57名(45.2%)
ほぼ完全寛解 (nCR)	16名(12.4%)	6名(4.8%)
非常に良い部分 寛解(vgPR)	11名(8.5%)	6名(4.8%)
部分寛解 (PR)	51名(39.5%)	45名(35.7%)
小効果 (MR)	7名(5.4%)	21名(16.7%)
効果無し	7名(5.4%)	19名(15.1%)
増悪	10名(7.8%)	21名(16.7%)
不明	7名(5.4%)	5名(4.0%)

略語：MP(メルファラン+プレドニゾン)、MPT(メルファラン+プレドニゾン+サリドマイド)

表 8. 多発性骨髄腫に対する MP 療法と MPT 療法、及び中用量メルファラン療法[32]

効果判定	MP (196名)	MPT (125名)	MEL100 (126名)
完全寛解 (CR)	2%	16%	17%
非常に良い 部分寛解 (vgPR)以上	8%	50%	43%
部分寛解 (PR)以上	40%	81%	73%
効果持続期 無進行生存 期間(PFS)	17.1ヶ月	27.6ヶ月	19.4ヶ月
全生存期間 (OS)	32.2ヶ月	53.6ヶ月	38.6ヶ月

略語：MEL100 療法(患者は静注ビンクリスチンとドキシソルピシン、及び経口デキサメサゾンの VAD 療法を 2 サイクル受けた後、幹細胞動員を行い、メルファラン 100mg/m<sup>2</sup>の前処置レジメンで最大 2 回の自家幹細胞移植を受ける。)、MP(メルファラン+プレドニゾン)、MPT(メルファラン+プレドニゾン+サリドマイド)

MPT 療法を MP 療法と比較した第Ⅲ相無作為化臨床試験も IFM により行われています[32]。この試験には、第 3 群として、標準的な導入化学療法の後、幹細胞動員を行い、その幹細胞救援による中用量メルファラン治療も組み込まれていました。50 歳～70 歳の骨髄腫患者において、このメルファラン 100mg/m<sup>2</sup> (Mel100)による薬剤強度縮小アプローチが、MP 療法と比べて生存率が高いことを示したデータ[33]があるという理由が、これには一部含まれています。この 3 群を対象とした試験の最終分析結果によると、MPT 療法ではグレード 3 又は 4 の好中球減少症、感染症、血小板減少症、血栓塞栓性合併症、末梢神経障害、

便秘、および心疾患の危険性がより高いことがわかりました。しかし、MPT 療法では、貧血、好中球減少症、血小板減少症、感染症、および心疾患は、中用量メルファラン治療よりも少なく、そして、副作用による死亡例も少ないということで、全体的にみて MPT 療法群では治療開始から 3 カ月までの死亡例が少ないという結果でした。イタリアの MPT 療法試験の例と同じように、IFM 臨床試験では、MPT 療法は MP 療法より全奏効率が良いとあり(表 8 参照)、同様に、完全寛解(CR)や非常に良好な部分寛解(VGPR)がより多く認められたことから、効果の質も高いものでした。重要な点は、MPT 療法の方が MP 療法より無進行生存期間(PFS)と全生存期間(OS)が優れていたことです(表 8 参照; それぞれ P 値<0.001 と P 値=0.001)。更に、MPT 療法では、Mel100 アプローチよりも無進行生存期間(PFS)と全生存期間(OS)が長いという結果が得られています(それぞれ P 値=0.001 と P 値=0.004)。以上のように、これらの 2 件の第Ⅲ相無作為化比較試験により、新たに多発性骨髄腫と診断された、化学療法を必要とするほとんどの高齢患者に対して、MPT 療法を標準的な治療法として採用することが現時点では強く支持されます。

#### R-MP 療法

レナリドマイド"Lenalidomide"(レプリミド"Revlimid®)は、サリドマイドより強力な新しい免疫調節剤です[25]。そして、前臨床試験[25]、及び臨床試験[34]の両方で、多発性骨髄腫に対して効果があることが報告されています。これらの代表的な試験[25,35]では、レナリドマイドはステロイドと相加的に作用することが推測されており、副作用はサリドマイドより少ないようです[35]。MPT 療法では、MP 療法に比べ長期の生存が得られる一方で、有害事象が発生する危険性が高いことから、MPT レジメンのサリドマイドをレナリドマイドで代用するという機運が高まりました。MP 療法にレナリドマイドを加えた R-MP 療法に関する第 I/II 相試験の結果が最近発表されています[36]。それによると、グレード 3 又は 4 の血液学的毒性には、好中球減少症が含まれ、それは 66%の患者に発生し、58%の患者に造血因子の投与が必要となりました。また、8%に発熱性好中球減少症、34%に血小板減少症、および 17%に貧血が認められました。非血液学的毒性には、10%の皮膚反応、5%の感染症、および 5%の血栓塞栓性合併症(2.4%の肺塞栓症と 2.4%の深部静脈血栓症)が含まれていました。深部静脈血栓症は、すべて、患者がアスピリン投与を受けていないときに発生しています。この試験で適用された EBMT 基準によると、全 4 群の患者群について、治療 7 サイクル(中央値)後の全奏効率は、85.4%でした。それには、完全寛解(CR)に達した患者が 17.1%、ほぼ完全寛解(n-CR)に達した患者が 24.4%含まれており、更に、薬剤用量が多い患者群の方が、効果の質が良い傾向が見られました。患者 53 名について、経過観察 16 カ月後の無事故生存率(EFS)は、87%であり、後方視的分析により MPT 療法を受けた過去の対照例で 18 カ月後に得られた 71%と比べても優秀な結果でした。

## VMP 療法

ボルテゾミブ**"bortezomib"**によるプロテアソームの阻害は、前臨床試験[37-40]と臨床試験[41,42]の両試験段階において、この薬剤が化学療法感受性を高め、化学療法抵抗性を克服できることが認められたため、ボルテゾミブの単独投与、又は他の薬剤との併用投与は、多発性骨髄腫の治療に対して合理的なアプローチとなります。そのため、スペインの多発性骨髄腫研究会は、ボルテゾミブを MP レジメンに VMP 療法として組み込みました(表 6 参照)。彼らは、65 歳以上の骨髄腫患者 60 名に対して治療を行いました。マテオス(Mateos)らは、最初の第 I 相試験で、最大毒性としてはグレード 3 の好中球減少症と血小板減少症だけしか認められず、用量制限毒性は全く認められなかったことを報告しています[43]。この試験で、より大規模な第 II 相の部分では、グレード 3 又は 4 の毒性は、少なくとも 10%以上の患者に認められ、51%の血小板減少症、43%の好中球減少、17%の神経障害、16%の下痢症状、および 10%の貧血が含まれていました。EBMT 基準を適用した全奏成功率は、89%でした。それには完全寛解(CR)の患者が 32%、ほぼ完全寛解(nCR)の患者が別に 11%含まれていました。経過観察 16 カ月後の無事故生存率(EFS)及び全生存率(OS)は、それぞれ 83%と 90%でした。それは、過去の対照例で MP 療法単独で得られた 51%と 62%と比べても優れた結果でした。重要な点は、pRb(がん抑制遺伝子 Rb タンパク質)欠失が認められた患者 13 名全員が、完全寛解(CR)又はほぼ完全寛解(nCR)の 54%を含む部分寛解(PR)以上に達したことです。更に、そのカテゴリに含まれる患者は少数でしたが、t(4;14)などの免疫グロブリン重鎖の遺伝子再構成の異常があっても、奏成功率は左右されないようでした。最終的に、完全寛解(CR)に達した患者の半数以上が、免疫表現型検査による寛解に達していることがわかりました。これらの有望な結果は、現在進行中の国際的な第 III 相臨床試験の基礎となっています。この試験では、無作為化形式で VMP 療法と MP 療法を比較するとともに、VMP 療法で得られる効果の持続性を証明するために、長期の経過観察も行なわれる予定です。

## MP 療法とは異なるレジメン

上述したように、MP 療法は多くの新しいレジメンの根本を成していますが、一部の研究者は、この古い標準的治療法の薬剤を取り替えようとしています。その 1 例として、シクロホスファミド、インターフェロンと  $\beta$  [ベータ] メタゾンのレジメンがあり、60 歳~75 歳までの患者を対象に第 II 相段階で試験が行われました[44]。患者 22 名で、全奏成功率は 79%であり、その効果持続期間は中央値で 14 カ月でした。同じ様に、MP 療法のメルファランの代わりに二官能性アルキル化薬剤であるベンダムスチン**"bendamustine"**が BP 療法として代用されており、第 III 相無作為化試験では BP 療法の方が、全体的に効果が早く見られ、完全寛解(CR)率が高いことが報告されています[45]。寛解期間の延長と共に、治療効果がなくなるまでの時間が延びましたが、今までのところ全生存期間(OS)の延長には結びついていません。別の研究者は、MP 療法に取って代わって、アルキル化薬剤を基本としないレジメンを研究しています。その一例として、若い患者に対する標準

的なレジメンの一つである、サリドマイドとデキサメサゾン(Thal/Dex 療法)が上げられます。MP 療法と Thal/Dex 療法を比較した第 III 相試験の中間結果によると、今までのところ、Thal/Dex 療法では、血栓塞栓性合併症、神経精神学的作用、及び皮膚毒の発生率が有意に高いことが報告されています[46]。Thal/Dex 療法では全奏成功率及び完全寛解率が高いようですが、進行が見られる患者が多く、どちらのレジメンが長期的に優れた結果をもたらすかを判定するには、更に経過観察を続ける必要があることを示しています。しかし、注目すべき点は、Thal/Dex に関して、より分析が進んでいる 2 件の単一群試験では、MPT 療法で見られたものより、無増悪期間(TTP)と全生存期間(OS)の中央値が短いことが報告されている点です[47,48]。これは、移植に適応しない患者には、Thal/Dex 療法だけでは適していない可能性を示唆しています。さらに関心が高い治療法は、サリドマイドとペグ化リポソーム・ドキシソルピシン、及びデキサメサゾン併用した ThaDD 療法(表 6 参照)かもしれません。これは、65 歳以上の患者 50 名を対象に試験が行われています[49]。患者の 10%以上に見られたグレード 3 及び 4 の有害事象には、感染症、血栓塞栓性合併症、好中球減少症、及び便秘症状が含まれていました。患者の 56%以上が、非常に良い部分寛解(vgPR)以上に達しており、全奏成功率は 84%と報告されています。サリドマイドとペグ化リポソーム・ドキシソルピシン、及びデキサメサゾンを組み込んだレジメンの効果は、再発/難治性患者と同じ様に、未治療患者を含んだ研究でも同程度の奏成功率が報告されている[50]ことから、強く支持されています。移植に適応しない多発性骨髄腫患者の治療に対する私たちのアルゴリズムの中で、これらの併用療法の適切な適用場所を確定するには、更に長期の追跡調査が必要であり、ある場合には、より規模が大きく、かつ/又は、無作為化された第 III 相試験が必要でしょう。

## 維持療法

私たちが現状で使用できるレジメンによる化学療法だけでは、多発性骨髄腫の治療は達成できないため、1 つ以上の有効な薬剤を低量投与して寛解持続期間や全生存率(OS)を延長しようとする維持療法のコンセプトは魅力的です。これらの研究の多くは、移植の後にインターフェロン、ステロイド、及び免疫調節剤などの薬剤によって行われています。残念ながら、特に高齢の患者、及び/又は、幹細胞移植の適用がない患者を対象に調査された研究はほとんどありません。アレクザニアン(Alexanian)らが行った研究では、最初メルファランと間欠投与の大量デキサメサゾンによる治療を行った後、 $\alpha$  インターフェロンかデキサメサゾンのいずれかによる維持療法を受けるように患者を無作為に振り分けています[51]。インターフェロンを行った患者の方が、再発時に MD 療法を再開した場合、その効果が得られる割合が高いようで、インターフェロンの方が有益な可能性が示唆されますが、両レジメンとも寛解持続期間の中央値は 10 カ月であり、結果は同等でした。しかし、最初に MP 療法を受けた患者を対象に、維持療法レジメンとしてインターフェロン  $\alpha$ -2b を投与した群と、経過観察だけを行った群と無作為化形式で比較した研究では、有益性は見られませんでした[52]。無進行生存期間(PFS)に改善が見られたことをシャー(Schaar)らが報告し

ていますが、全生存期間(OS)の点では、統計的に有意な有益性は認められておらず、患者の1/3が薬剤関連毒性のためにインターフェロンを中止しています[52]。インターフェロンと比べ、ステロイド製剤は、経口服用ができ、外来での処方可能な選択肢であるという利点を示しています。そのため、維持療法としても研究されています。ベレンソン(Berenson)らは、静注のビンクリスチン、ドキシソルピシン、及び経口のデキサメサゾンの治療で効果が得られた患者を対象に、プレドニゾンを隔日50mg、又は隔日10mgのいずれかを使用する維持療法を評価しています[53]。追跡調査期間の中央値53ヶ月で、導入療法開始時点からの無進行生存期間(PFS)、又は全生存期間(OS)に全く違いは認められませんでした。しかし、プレドニゾンの2つの服用量群に無作為化を行った時点からは、無進行生存期間(PFS)と全生存期間(OS)の両者とも、ステロイド投与量が多い群に有意な延長が見られており、これは、プレドニゾンの有益性を示すものです。これに対して、デキサメサゾンは、シュスティック(Shustik)らにより、MP療法又はMD療法のいずれかの導入療法の後の維持療法として、高齢患者を対象に研究されており、経過観察だけを行った群と比較されています[54]。デキサメサゾンによって有意な無進行生存期間(PFS)の延長が見られましたが、このようなステロイド製剤による維持療法は全生存期間(OS)の延長には結びつかず、このアプローチに疑問を投げかけています。最近完了したか、又は現在進行中の研究のいくつかでは、移植の適用がない患者に対する導入療法の一部として維持療法の段階を取り入れています(表6参照)。それには、サリドマイドやプロテアソーム阻害剤を含んだレジメンを使用したものなどがあります。残念ながら、これらのいずれの試験でも、維持療法段階で、経過観察だけの比較群を含んでいません。このアプローチの有用性について検証するためには、この比較が必要だと思われます。

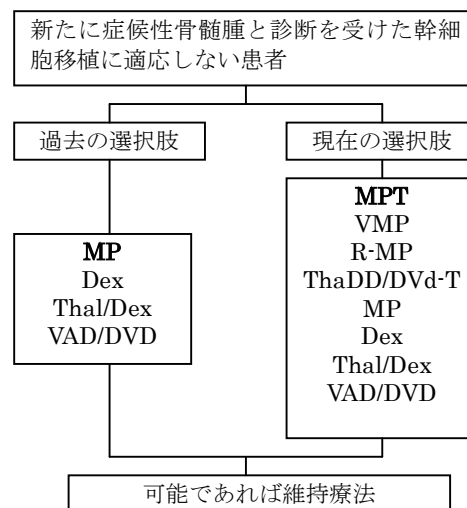
## 結論

何年もの間、メルファランとプレドニゾンによるMP療法が、将来受ける可能性がある治療選択肢として幹細胞移植を含んでいない患者に対する初期治療の標準的治療法でした(図1参照)。「新しい薬剤の使用によって、より優れたレジメンが設計できたか?」という質問に対しては、既にイエスだと答えられたように思えます。サリドマイドは、早く効果が得られ、奏効率や効果の質が高く、そして、最も重要な点として、全生存期間(OS)に改善が見られることが実証されていることから、現状では、サリドマイドと併用したMP療法が、該当する患者の大多数に対して選択する治療であると考えるのが適切だと思えます。このレジメンや、実際には免疫調節剤とステロイド製剤又はアントラサイクリン系薬剤のいずれか、或いは、特に両剤とも組み込んだ併用療法は、次の章でジェフリー・ゾンダー(Jeffrey Zonder)博士がレビューしているように、アスピリン、ワルファリン、又は低分子量ヘパリンなどの血栓塞栓性合併症の予防薬と併用して行うべきです[55,56]。同様に、ビスフォスフォネートも、本書でブーミ・メヘロトラー(Bhoomi Mehrotra)博士がレビューしているように、アメリカ臨床腫瘍学会(ASCO)が推奨しているガイドライン[57]に従って、検討に加えるべきです。しかし、特に腫瘍量が少ない患者の場合は、抗凝固薬に著しく禁忌となるよ

うな、全身状態が良くない患者や、臓器機能が危機に瀕している患者、或いは、他の併存疾患がある患者には、まだMP療法の方が適切かもしれません。ある研究[58]によると65歳未満の患者の半数以上が移植を受けていないことから、MPT療法の成功は、患者が若い場合にも、このレジメンの研究に価値がある場合があるという可能性を示しています。もしR-MP療法の追加研究によって、毒性の見通しが有望になって、同等以上の有効性が認められることが証明されたら、R-MP療法が、これらの患者群すべてに対する究極の標準的治療法であることが証明されるかもしれません。この点に関して、現在、R-MP療法とMPT療法を比較する集団間研究が計画されていることが注目に値します。VMP療法やThaDD療法などの他のレジメンも同様に魅力的と思われるかもしれませんが、経過を見ながら更に研究を進めることが必要です。また、VMP療法とMP療法を比較した無作為化研究の結果が待ち望まれています。

## 図1. 多発性骨髄腫患者に対する過去と現在の治療アルゴリズム

幹細胞移植に適応しない患者に対する最近の標準的な治療アルゴリズムには、デキサメサゾン単独療法、サリドマイドとデキサメサゾンの併用療法、静注のビンクリスチンとドキシソルピシンとデキサメサゾンの併用療法、或いは、それと同等でペグ化リボソーム・ドキシソルピシンを含んだ併用療法などの他のレジメンも同じ様に使用できると思われます。また、標準的治療法としてMP療法が含まれています。現在、2件の第Ⅲ相無作為化研究から得られた結果では、MP療法よりMPT療法の方が生存期間で優れていることが示されており、MPT療法が忍容できる患者にとっては、現状での標準的治療法であることを示唆しています。



略語:MP(メルファラン+プレドニゾン);MPT(メルファラン+プレドニゾン+サリドマイド);R-MP(レナリドマイド+メルファラン+プレドニゾン);ThaDD(サリドマイド+ペグ化リボソーム・ドキシソルピシン+デキサメサゾン);thal/dex(サリドマイド+デキサメサゾン);VAD/DVD(ビンクリスチン+アドリアマイシン+デキサメサゾン);DVd-T(ペグ化リボソーム・ドキシソルピシン+ビンクリスチン+少量デキサメサゾン+サリドマイド)

MP療法や他のレジメンによる導入療法を行った後に、維持療法を適用した方が良いかどうかは、まだ未可決の問題のままです。本稿で検討している患者群を対象に、維持

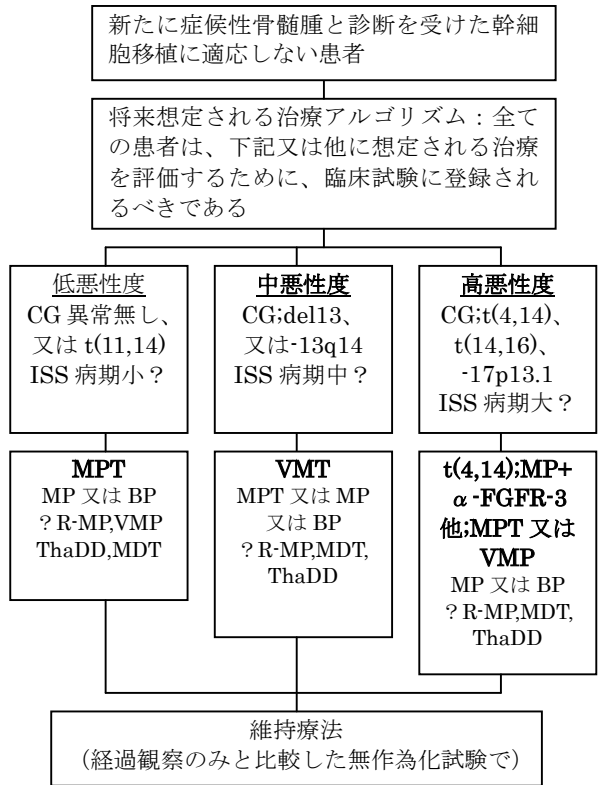
療法の適用を調べた臨床試験はきわめて少なく、実施された試験でも、生存期間が優れているという決定的な証拠は得られていません。そのため、がん患者にとって、まだ年齢が臨床試験に参加する際の大きな壁になっているという事実があるにしても[59]、後で発生する問題と同様に、この問題に答えるために必要となる大規模で適切に設計された臨床試験に患者を参加させるためには、断固とした努力が必要なることは明らかです。最近完了したか、現在実施されている、研究の一部では、導入療法後に維持療法を取り入れています。しかし、残念ながら、それは無作為化を行った比較研究ではありません。このことは、費用が高くなり毒性が強まる傾向がある、不便なアプローチによって、このような治療の最終目標であるべき生存期間延長の利点が得られるという確実な証拠が無いままに、標準的治療法として維持療法が承認されてしまうという危険性を持っています。このような臨床試験では、無進行生存率(PFS)は適切な評価項目ではないかもしれません。その理由は、維持療法後に病気が再発したり進行した患者は、その同じ薬剤では、もはや効果が得られない場合があるためです。このように、維持療法によって、再発又は難治性の時点で、治療選択肢が1つ無くなったとすれば、結局、患者は損害を被ったことになるかもしれません。少なくとも現時点では、維持療法は臨床試験の枠内に限って実施されるべきです。

最後に重要な問題は、すべての患者に有効なレジメンが開発されるかどうかということと、悪性度又は細胞遺伝学的異常に応じたアプローチが最も適していることが証明されるかどうかということです。残念ながら、これまで報告されている研究のほとんどが、これらのアプローチに基づいて患者を前方視的に層別化しておらず、確固たる結論を得ることが困難になっています。しかしながら、多発性骨髄腫は、遺伝学的に種類が異なっていくつかの病態グループに副次的に分類でき、これらの違いがこの病気の生物学に影響を与えているという認識が増えつつあります[60]。細胞遺伝学適合戦略が骨髄腫治療に対して最も合理的な分子標的アプローチであるということが言えそうです。私たちが現時点で理解している内容を基にして、将来可能になると考えられる治療アルゴリズムの一例を図2に示します。現時点では、細胞遺伝学的検査で正常か、転座 t(11;14)が認められるような悪性度が低い多発性骨髄腫の患者は、MPT療法による初期治療が第一候補でしょう。但し、MPT療法が禁忌だと思われる場合は、MP療法かBP療法が合理的な代替療法となります。13番染色体欠失(del13)又は13q14座欠失などの13番染色体異常が認められる患者は、VMP療法によって最も高い効果が得られます。但し、プロテアソーム阻害剤を含んだレジメンが適切でない場合は、MPT療法、MP療法、或いはBP療法が適切な代替療法として有用です。悪性度が高い分類では、転座 t(4;14)があり FGFR-3 の過剰発現が認められるような患者は、FGFR-3 受容体チロシン・キナーゼ阻害剤を含んだ MP レジメンによって最も良い効果が得られる場合があります。しかし、この点に関しては、なにもデータが無いので、MPT療法が標準的のように思えるかもしれません。また、VMP療法も同様に関心がもたれるかもしれません。転座 t(14;16)又は17p13.1欠損が認められる患者

に対して良いと思える治療を行うのに利用可能な臨床データはありません。そのため、現時点では、同様に MPT療法が、これらの患者に最も適切な治療法だと考えられると思います。しかし、両者の異常は、G1/S 遷移の制御異常をもたらすので、細胞周期のこの時点で働くことが予想されているサイクリン依存性キナーゼ阻害因子の蓄積を引き起こす能力が VMP療法にあることは、VMP療法が分子的に合理的なアプローチである可能性を示唆しています。できれば、現在進行中の試験や今後行われる試験によって、これらの仮説と治療アルゴリズムの正当性が評価され、この病気に苦しめられている患者に対する治療が最適化されるような、オーダーメイド的な多発性骨髄腫に対するアプローチに私達をより近づけてくれることを期待しています。

図2. 多発性骨髄腫患者に対して将来の想定されている治療アルゴリズム

提案されている新しい薬剤を使った治療アルゴリズムです。本アルゴリズムは本文に特に詳しく記述されています。本アルゴリズムには、まだ前方視的試験で検証が必要な他のレジメンと同じ様に、MPT療法などの現時点で支持されているレジメンを含んでいます。



略語: BP(ベンダムスチン+プレドニゾン); FGFR(線維芽細胞増殖因子受容体); ISS(国際病期分類基準); MDT(メルファラン+デキサメサゾン+サリドマイド); MP(メルファラン+プレドニゾン); MPT(メルファラン+プレドニゾン+サリドマイド); R-MP(レナリドマイド+メルファラン+プレドニゾン); ThaDD(サリドマイド+ベグ化リポソーム・ドキシソリン+デキサメサゾン); VMP(ボルテゾミブ+メルファラン+プレドニゾン)

## 参照文献；

1. Srkalovic G, Cameron MG, Rybicki L, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma are associated with an increased incidence of venothromboembolic disease. *Cancer*. 2004;101:558?566. [CrossRef][Medline]
2. Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Randomized clinical trial comparing melphalan-prednisone (MP), MP-thalidomide (MP-thal), and high-dose therapy using melphalan 100 mg/ m<sup>2</sup> (MEL100) for newly-diagnosed myeloma patients aged 65?75 years. Interim analysis of the IFM 99?06 trial [abstract]. *Blood*. 2004;104:63a.
3. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR. 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.[Abstract/Free Full Text]
4. Zangari M, Barlogie B, Thertulien R, et al. The increased risk of DVT observed in thalidomide treated multiple myeloma patients is associated with newly diagnosed status and combination chemotherapy, but does not adversely affect survival [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003;22:584.
5. 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.[Medline]
6. Minnema MC, Fijnheer R, De Groot PG, Lokhorst HM. Extremely high levels of von Willebrand factor antigen and of procoagulant factor VIII found in multiple myeloma patients are associated with activity status but not with thalidomide treatment. *J Thromb Haemost*. 2003;1:445?449.[CrossRef][Medline]
7. Carr ME, Jr., Dent RM, Carr SL. Abnormal fibrin structure and inhibition of fibrinolysis in patients with multiple myeloma. *J Lab Clin Med*. 1996;128:83?88.[CrossRef][Medline]
8. Kerr R, Stirling D, Ludlam CA. Interleukin 6 and haemostasis. *Br J Haematol*. 2001;115:3?12.[CrossRef][Medline]
9. van Marion AM, Auwerda JJ, Minnema MC, et al. Hypofibrinolysis during induction treatment of multiple myeloma may increase the risk of venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 2005;94:1341?1343.[Medline]
10. Scarpace S, Hahn T, Roy H, et al. Arterial thrombosis in four patients treated with thalidomide. *Leuk Lymphoma*. 2005;46:239?242.[CrossRef][Medline]
11. Corso A, Lorenzi A, Terulla V, et al. Modification of thrombomodulin plasma levels in refractory myeloma patients during treatment with thalidomide and dexamethasone. *Ann Hematol*. 2004;83:588?591.[Medline]
12. Kaushal V, Kaushal GP, Melkaveri SN, Mehta P. Thalidomide protects endothelial cells from doxorubicin-induced apoptosis but alters cell morphology. *J Thromb Haemost*. 2004;2:327?334.[CrossRef][Medline]
13. Streetly M, Hunt BJ, Parmar K, et al. Markers of endothelial and haemostatic function in the treatment of relapsed myeloma with the immunomodulatory agent Actimid (CC-4047) and their relationship with venous thrombosis. *Eur J Haematol*. 2005;74:293?296.[CrossRef][Medline]
14. Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 1999;341:1565?1571.[Abstract/Free Full Text]
15. Barlogie B, Desikan R, Eddlemon P, et al. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood*. 2001;98:492?494.[Abstract/Free Full Text]
16. Mileshkin L, Biagi JJ, Mitchell P, et al. Multicenter phase 2 trial of thalidomide in relapsed/refractory multiple myeloma: adverse prognostic impact of advanced age. *Blood*. 2003;102:69?77.[Abstract/Free Full Text]
17. Weber D, Rankin K, Gavino M, Delasalle K, Alexanian R. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2003;21:16?19.[Abstract/Free Full Text]
18. Prince HM, Mileshkin L, Roberts A, et al. A multicenter phase II trial of thalidomide and celecoxib for patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Clin Cancer Res*. 2005;11:5504?5514.[Abstract/Free Full Text]
19. Jones SC. Relative thromboembolic risks associated with COX-2 inhibitors. *Ann Pharmacother*. 2005;39:1249?1259.[Abstract/Free Full Text]
20. Rajkumar SV, Hayman S, Gertz MA, et al. Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol*. 2002;20:4319?4323. [Abstract/Free Full Text]
21. Anagnostopoulos A, Weber D, Rankin K, Delasalle K, Alexanian R. Thalidomide and dexamethasone for resistant multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2003;121:768?771. [CrossRef][Medline]
22. Hussein MA, McCoy J, Jakubowiak A, et al. SWOG 0204; Phase 2 trial of thalidomide (T) + dexamethasone (D) induction followed by tandem autotransplant (TAT) and prednisone (P) + T maintenance for multiple myeloma (MM) [abstract]. *Blood*. 2006;106:341a.[CrossRef]
23. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2006;354:1021?1030.[Abstract/Free Full Text]
24. Dimopoulos MA, Repoussis P, Terpos E, et al. Primary treatment with pulsed melphalan, dexamethasone, thalidomide (MDT) for symptomatic patients with multiple myeloma  $\geq$  75 years of age [abstract]. *Blood*. 2005;104:414a.
25. 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.[CrossRef][Medline]
26. Williams CD, Byrne JL, Sidra G, Zaman S, Russell NH. Combination chemotherapy with cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone achieves a high response rate in patients with newly-diagnosed, VAD-refractory and relapsed myeloma [abstract]. *Blood*. 2004;104:419a.
27. Kyriakou C, Thomson K, D'Sa S, et al. Low-dose thalidomide in combination with oral weekly cyclophosphamide and pulsed dexamethasone is a well tolerated and effective regimen in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2005;129:763?770.[CrossRef][Medline]
28. Garcia-Sanz R, Gonzalez-Porras JR, Hernandez JM, et al. The oral combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is effective in relapsed/ refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2004;18:856?863.[CrossRef][Medline]
29. Dimopoulos MA, Hamilos G, Zomas A, et al. Pulsed cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone: an oral regimen for previously treated patients with multiple myeloma. *Hematol J*. 2004;5:112?117.[CrossRef][Medline]
30. Hovenga S, Daenen SM, de Wolf JT, et al. Combined thalidomide and cyclophosphamide treatment for refractory or relapsed multiple myeloma patients: a prospective

- phase II study. *Ann Hematol.* 2005;84:311?316.[CrossRef][Medline]
31. Kropff MH, Lang N, Bisping G, et al. Hyperfractionated cyclophosphamide in combination with pulsed dexamethasone and thalidomide (HyperCDT) in primary refractory or relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2003;122:607?616.[CrossRef][Medline]
  32. Moehler TM, Neben K, Benner A, et al. Salvage therapy for multiple myeloma with thalidomide and CED chemotherapy. *Blood.* 2001;98:3846?3848.[Abstract/Free Full Text]
  33. Schutt P, Ebeling P, Buttke U, et al. Thalidomide in combination with vincristine, epirubicin and dexamethasone (VED) for previously untreated patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol.* 2005;74:40?46.[CrossRef][Medline]
  34. Zervas K, Dimopoulos MA, Hatzicharissi E, et al. Primary treatment of multiple myeloma with thalidomide, vincristine, liposomal doxorubicin and dexamethasone (T-V AD doxil): a phase II multicenter study. *Ann Oncol.* 2004;15:134?138.[Abstract/Free Full Text]
  35. Hussein MA, Baz R, Srkalovic G, et al. Phase 2 study of pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, decreased frequency dexamethasone, and thalidomide in newly diagnosed and relapsed-refractory multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:889?895.[Medline]
  36. Zangari M, Siegel E, Barlogie B, et al. Thrombogenic activity of doxorubicin in myeloma patients receiving thalidomide: implications for therapy. *Blood.* 2002;100:1168?1171.[Abstract/Free Full Text]
  37. Richardson PG, Schlossman RL, Weller E, et al. Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood.* 2002;100:3063?3067.[Abstract/Free Full Text]
  38. 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;106:1565a.[CrossRef]
  39. List A, Kurtin S, Roe DJ, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med.* 2005;352:549?557.[Abstract/Free Full Text]
  40. Dimopoulos M, Weber D, Chen C, et al. Evaluating oral lenalidomide (Revlimid) and dexamethasone versus placebo and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma [abstract]. *Haematologica.* 2005;90(suppl 2):160. Abstract #0402.
  41. Dimopoulos MA, Spencer A, Attal M, et al. Study of lenalidomide plus dexamethasone versus dexamethasone alone in relapsed or refractory multiple myeloma (MM): results of a phase 3 study (MM-010) [abstract]. *Blood.* 2005;106:6a.[CrossRef]
  42. Zonder JA, Barlogie B, Durie BG, et al. Thrombotic complications in patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone: benefit of aspirin prophylaxis. *Blood.* 2006;108:403.[Free Full Text]
  43. Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood.* 2005;106:4050?4053.[Abstract/Free Full Text]
  44. Niesvizky R, Pekle K, Gelshteyn U, et al. BiRD (bixirin (R)/ Revlimid(R)/dexamethasone) combination therapy (Rx) results in high complete remissions (CR) and overall responses in myeloma (MM) with poor prognostic features [abstract]. *Blood.* 2005;106:642a.
  45. Rajkumar SV, Blood E. Lenalidomide and venous thrombosis in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2006;354:2079?2080.[Free Full Text]
  46. Palumbo A, Falco P, Musto P, et al. Oral revlimid R plus melphalan and prednisone (R-MP) for newly diagnosed multiple myeloma [abstract]. *Blood.* 2005;106:785a.
  47. Richardson P, Schlossman R, Munshi N, et al. A phase 1 trial of lenalidomide (REVLIMID(R)) with bortezomib (VELCADE(R)) in relapsed and refractory multiple myeloma [abstract]. *Blood.* 2005;106:365a.
  48. Baz R, Choueiri TK, Jawde RA, et al. Doxil (D), vincristine (V), reduced frequency dexamethasone (d) and revlimid(R) (DvD-R) results in a high response rate in patients with refractory multiple myeloma (RMM) [abstract]. *Blood.* 2005;106:2559a.[CrossRef]
  49. Schey SA, Fields P, Bartlett JB, et al. Phase I study of an immunomodulatory thalidomide analog, CC-4047, in relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2004;22:3269?3276.[Abstract/Free Full Text]
  50. Fuste B, Serradell M, Escobar G, et al. Erythropoietin triggers a signaling pathway in endothelial cells and increases the thrombogenicity of their extracellular matrices in vitro. *Thromb Haemost.* 2002;88:678?685.[Medline]
  51. Tobu M, Iqbal O, Fareed D, et al. Erythropoietin-induced thrombosis as a result of increased inflammation and thrombin activatable fibrinolytic inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2004;10:225?232.[Abstract/Free Full Text]
  52. Steurer M, Sudmeier I, Stauder R, Gastl G. Thrombotic events in patients with myelodysplastic syndrome receiving thalidomide in combination with darbepoetin- $\alpha$ . *Br J Haematol.* 2003;121:101?103.[CrossRef][Medline]
  53. Hedenus M, Adriansson M, San Miguel J, et al. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol.* 2003;122:394?403.[CrossRef][Medline]
  54. Galli M, Elice F, Crippa C, et al. Recombinant human erythropoietin and the risk of thrombosis in patients receiving thalidomide for multiple myeloma. *Haematologica.* 2004;89:1141?1142.[Medline]
  55. Knight R, DeLap RJ, Zeldis JB. Lenalidomide and venous thrombosis in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2006;354:2079?2080.[Free Full Text]
  56. Zonder J, Durie BGM, McCoy J, et al. High incidence of thrombotic events observed in patients receiving lenalidomide (L) + dexamethasone (D) (LD) as first-line therapy for multiple myeloma (MM) without aspirin (ASA) prophylaxis [abstract]. *Blood.* 2005;106:964a.
  57. 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.[CrossRef][Medline]
  58. Zangari M, Barlogie B, Anaissie E, et al. Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy: effects of prophylactic and therapeutic anticoagulation. *Br J Haematol.* 2004;126:715?721.[CrossRef][Medline]
  59. Minnema MC, Breikreutz I, Auwerda JJ, et al. Prevention of venous thromboembolism with low molecular-weight heparin in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy. *Leukemia.* 2004;18:2044?2046.[CrossRef][Medline]
  60. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. First-line therapy with thalidomide and dexamethasone in preparation for autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Haematologica.* 2004;89:826?831.[Medline]

61. Ikhlaque N, Seshadri V, Kathula S, Baumann MA. Efficacy of prophylactic warfarin for prevention of thalidomide-related deep venous thrombosis. *Am J Hematol.* 2006;81:420-422.[CrossRef][Medline]
62. Ciolli S, Leoni F, Gigli F, Rigacci L, Bosi A. Low dose Velcade, thalidomide and dexamethasone (LD-VTD): an effective regimen for relapsed and refractory multiple myeloma patients. *Leuk Lymphoma.* 2006;47:171-173.[CrossRef][Medline]
63. Wang M, Delasalle K, Giralt S, Alexanian R. Rapid control of previously untreated multiple myeloma with bortezomib-thalidomide-dexamethasone followed by early intensive therapy [abstract]. *Blood.* 2005;106:784a.[CrossRef]
64. Zangari M, Barlogie B, Lee CK, et al. Protective effect of VELCADE(R) on thalidomide-associated deep vein thrombosis (DVT) [abstract]. *Blood.* 2004;104:4914a.
65. Ibrahim RB, Peres E, Dansey R, et al. Safety of low-dose low-molecular-weight-heparins in thrombocytopenic stem cell transplantation patients: a case series and review of the literature. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35:1071-1077.[CrossRef][Medline]
66. Greinacher A, Warkentin TE. Recognition, treatment, and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: review and update. *Thromb Res.* 2006;118:165-176.[CrossRef][Medline]
67. Warkentin TE, Elavathil LJ, Hayward CP, et al. The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med.* 1997;127:804-812.[Abstract/Free Full Text]
68. Sanderink GJ, Guimart CG, Ozoux ML, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prophylactic dose of enoxaparin once daily over 4 days in patients with renal impairment. *Thromb Res.* 2002;105:225-231.[CrossRef][Medline]

原著 ;

Robert Z. Orlowski  
Initial Therapy of Multiple Myeloma Patients Who Are Not Candidates for Stem Cell Transplantation.  
*Hematology*, Jan 2006; 2006: 338 - 347.

FullText

<http://www.asheducationbook.org/cgi/content/full/2006/1/338?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=myeloma&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&resourcetype=HWCIT>

PDF

<http://www.asheducationbook.org/cgi/content/full/2006/1/348?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=myeloma&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&resourcetype=HWCIT>

翻訳 : 一休(2007/05/04)