

Dr. Vincent Rajikumar

Hi! I am Vincent Rajikumar, Assistant professor of medicine at the Mayo Clinic college of Rochester Minnesota.

I am also first investigator of ECOG Clinical trial comparing Thalidomide plus dexamethasone versus dexamethasone alone for newly diagnosed Multiple Myeloma.

This trial results are going to be presented by me on Monday at this ASH meeting

The study was conducted rapidly over a period of 9 months by the Eastern Cooperative Oncology Group. 207 patients were enrolled, half of them received thalidomide+dexamethasone, the other half received dexamethasone alone.

All patients has newly diagnosed Myeloma and had not any prior therapy. The study's primary end point was the response rate at 4 months. The main role of the study was to develop a safe induction regimen for newly diagnosed Myeloma prior to stem cell transplantation, with the goal of replacing the usual intravenous VAD therapy that was standard at the time.

The results of the study shows that thalidomide + dexamethasone is significantly more effective than dexamethasone alone in terms of response with partial response seen in 63% of patients with thalidomide + dexamethasone, compared to 41% with dexamethasone alone. If we adjust the response rate allowing for the use of serum Para protein levels alone for patients in whom urine para protein levels were unavailable, the response rate differences are more striking.

With Thal-dex, we get a response rate of 73% versus 50% for dexamethasone alone. So the trial really shows that thalidomide + dexamethasone is significantly better than dexamethasone alone as initial therapy for patients with newly diagnosed Myeloma.

However, thalidomide+dexamethasone is significantly more toxic as well, with grade 3,4 non-hematological toxicity seen in 66% of the patients receiving thalidomide + dexamethasone versus 46% with dexamethasone alone.

Therefore, there should be some caution and some assessment of risk and benefit when physicians decide whether to use thalidomide+dexamethasone or dexamethasone alone, for patients with newly diagnosed disease.

Personally, I feel that if a patient has indolent or less aggressive disease, dexamethasone alone may be sufficient, with a plan of adding thalidomide if dexamethasone alone does not produce a response. On the other hand, for patients with a more aggressive disease it would be beneficial to start with thalidomide + dexamethasone initially.

As you know, we are still not satisfied with the response we have seen with thalidomide + dexamethasone. Neither are we satisfied with the toxicity. So, we are developing at ECOG a large phase III trial using the new analog of thalidomide, CC-5013 (Lenalidomide, Revlimid) . Now, this drug will be used in place of thalidomide, therefore the combination will be CC-5013 + dexamethasone.

This large ECOG trial has just been activated and is available at many centers throughout the United States.

Phase II results with this combination already shows significant promise with responses seen in 83% of patients in a Mayo Clinic trial with markedly less toxicity than with Thalidomide + dexamethasone.

SO this is where we are moving with the treatment of newly diagnosed Myeloma.

The results of the ECOG trial have already impacted clinical practice. Few years ago, the most common induction regimen for patients eligible for stem cell transplantation was the VAD regimen.

This VAD regimen requires intravenous infusion over 4 days. Now, very few patients receive VAD nowadays. Newly diagnosed Myeloma patients are primarily treated with either dexamethasone alone or with thalidomide + dexamethasone.

SO the results of this trial have already changed practice.

Another reason why VAD has gone out of vogue is the fact that Vincristine part of the VAD regimen can cause peripheral neuropathy. And Vincristine by itself does not seem to have significant anti-Myeloma activity where as thalidomide and bortezomib do, and they cause neuropathy as well. So it is probably important to eliminate Vincristine so that patients do not see neuropathy early on in their disease, and that would allow patients to receive thalidomide and bortezomib for more extended periods of time.

新規に診断された患者さんでの、サリドマイド(thal) + デキサメサゾン(dex)対デキサメサゾン単剤の比較試験

こんにちは、ビンセント ラジクマールです。ミネソタ州のロチェスター、メイヨークリニックで医学の講師をしています。

また、ECOG 試験の新規に診断された骨髄腫の患者さんを対象とした、サリドマイド(thal)とデキサメサゾン(略して dex)対 dex 単剤の比較試験の責任者でもあります。

私はこれらの結果を月曜日に ASH 会議で発表します。

研究は ECOG の手で 9 ヶ月の短期間で行われました。 207 人の患者さんが参加し、その半数はサリドマイドと dex を受け、残りの半数は dex 単剤を使用しました。

全ての患者さんは、新規に診断された骨髄腫の患者さんで、それまでには治療を受けていませんでした。 研究の主な最終目的は、4 ヶ月目の奏効率でした。 研究の主な役割は、新規に診断された骨髄腫の患者さんを対象に、幹細胞移植に先立つ安全な導入レジメンを開発することで、当時標準であった静注 VAD 療法と置き換えようという目標がありました。

研究の結果では、奏効率でサリドマイドと dex は dex 単剤よりも有意により効果があるとされ、PR はサリドマイドと dex の患者さんで 63%、dex 単剤では 41%でした。 奏効率の基準を尿中の異常タンパクが掴めない患者さんの血清異常タンパクレベルだけに絞ると、奏効率の違いはもっと衝撃的でした。

サリドマイドと dex で 73%、dex 単剤では 50%の奏効率となりました。 ですから、試験の結果からは、新規に診断された患者さんには、サリドマイドと dex は dex 単剤よりも有意により良い初期治療だと言えます。

しかし、サリドマイドと dex の毒性は著しく高く、サリドマイドと dex を受けた患者さんの 66%でグレード 3-4 の非血液性毒性が認められましたが、dex 単剤ではそれは 46%でした。

ですから、新規に診断された患者さんに対して、内科医がサリドマイドと dex で行くか dex 単剤で行くかを決定する時には、注意をし、リスクとメリットの両方から評価をしなければなりません。

個人的には、もし患者さんの症状が余り進行していないようでしたら、dex 単剤で充分だと

思います。 dex 単剤で効かなくなったときに、サリドマイドの追加を考えればよいでしょう。一方、病気の進行の早い患者さんについては、最初からサリドマイドと dex で始めるのが効果的でしょう。

ご存知の通り、私達もサリドマイドと dex で得られた奏効に満足している訳ではありません。また毒性にも満足はできません。ですから、私達は ECOG でサリドマイドの新しい誘導体 CC-5013(Revlimid)を使つての大規模な第 相試験を行っています。この薬はサリドマイドに換わって使われるでしょう。ですから、組み合わせは CC-5013 と dex ということになると思います。

ECOG のこの大規模試験は注目されだしたところで、全米の多くの病院で参加可能です。

この組み合わせでの第 相試験は Mayo Clinic で行われました。結果は奏効率が 83%という非常に期待の持てるもので、毒性もサリドマイドと dex より著しく低くなっています。

ですから、これが新規に診断された患者さんの治療の方向性となるでしょう。

ECOG 試験の結果は、すでに治療方法にインパクトを与えています。2～3年前には、幹細胞移植対象の患者さんへの最も一般的な導入レジメンは、VAD レジメンでした。

この VAD レジメンでは、4 日間にわたる静脈注射が必要です。今ではごく僅かな患者さんが VAD を受けています。新規に診断を受けた患者さんは、まず dex 単剤かサリドマイドと dex のどちらかで治療されます。

このように、この試験の結果はすでに治療方法を変えています。

VAD が使われなくなって来ている今一つの理由に、VAD レジメンの一部、ビンクリスチンに末梢神経障害を引き起こすという事実があります。その上、サリドマイドやボルテゾミブも神経障害を引き起こしますが、ビンクリスチンには、サリドマイドやボルテゾミブが持つほどの有意な抗骨髄腫効果があるようには思えません。ですから、患者さんが、病気の早い時期に神経障害を患わないように、ビンクリスチンを取りやめることが重要と思われます。そうすれば、患者さんがもっと長期にわたって、サリドマイドやボルテゾミブを使うことが可能となるでしょう。

(聞き取り：中雄、翻訳：阿多、ビデオ作成：生井)

【日本の顧問医師のコメント】

診断直後の治療にサリドマイドを使用することは、たいへん魅力的です。VAD 療法のように入院は不要で、大量のデカドロンによる感染症や、抗がん剤による脱毛などありません。ここでは、デカドロン単剤またはデカドロン+サリドマイドの組み合わせが紹介されていますが、サリドマイド単剤の選択肢もあります。デカドロンは、少量でも多くの副作用があるからです。

いずれにせよ、今後サリドマイドまたはその誘導体が、治療の初期から使用されていくと思われます。その結果、骨髄腫の予後が PBSCT を併用する大量化学療法をしのぐかどうかは、まだしばらくデータを蓄積する必要があります。