

文献抄録

Efficacy and tolerability of temozolomide in an alternating weekly regimen in patients with recurrent glioma

Wick A, Felsberg J, Steinbach JP, Herrlinger U, Platten M, Blaschke B, Meyermann R, Reifenberger G, Weller M, Wick W

J Clin Oncol 25 : 3357-3361, 2007

現在、放射線照射後の悪性神経膠腫に対するテモゾロマイドの標準的投与方法は、28日周期で5日間、150～200 mg/m²を内服する方法である。この投与法はO⁶-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT)の発現が低い(MGMT遺伝子のプロモーター領域がメチル化されている)悪性神経膠腫に対しては、非常に有効なことが示されているが、MGMTのプロモーターがメチル化されていない腫瘍や、上記の治療法後の再発に対しては、あまり効果が期待できない。著者らは、テモゾロマイドの投与スケジュールを変更することでこの問題を克服しようと臨床試

験を行った。彼らの投与方法は、Day 1 から Day 7 までと Day 15 から Day 21 までテモゾロマイド 150 mg/m²内服し、これを28日周期で繰り返す方法である。つまり、患者は隔週でテモゾロマイド 150 mg/m²の内服を行うことになる。90人の成人再発神経膠腫症例が登録され、計906週間のテモゾロマイド投与が行われた。その結果、CTCAE Grade 4の血液毒性は全体の24週間で認められた。このうちGrade 4のリンパ球減少は11患者(12%)で出現したが、遷延することなく、日和見感染は発生しなかった。64例の膠芽腫患者のprogression-free survival (PFS)は、6カ月で43.8%であり、12カ月で12.5%であった。この結果は再発膠芽腫の治療結果としては、これまでの治療と比較しても良い傾向にあった。このうち36例の膠芽腫でMGMTのプロモーターのメチル化解析が行われ、17例でメチル化を認め、19例はメチル化が認められなかった。メチル化群の6カ月のPFSは52%で、非メチル化群は34%であった。これらの間に統計学的な有意差は認められなかった。
【コメント】隔週で150 mg/m²のテモゾロマイドの内服を行う方法は、副作用も少なく悪性神経膠腫に対する有効な投与方法と考えられる。特に、腫瘍のテモゾロマイド抵抗性を克服する手段の1つになり得ると考えられる。

Temozolomide three weeks on and one week off as first line therapy for patients with recurrent or progressive low grade gliomas

Tosoni A, Franceschi E, Ermani M, Bertorelle R, Bonaldi L, Blatt V, Brandes AA

J Neurooncol 89 : 179-185, 2008

本研究では進行性または再発のlow grade gliomaに対して、28日周期で21日間、75 mg/m²のテモゾロマイド投与(3 weeks on and 1 week off)が、12サイクル繰り返された。30例が登録され、全例で腫瘍のMGMTのプロモーターのメチル化解析と1p/19qのloss of heterozygosity (LOH)解析が行われた。腫瘍の病理診断はoligodendroglioma 18例、oligoastrocytoma 3例、astrocytoma 9例であった。MGMTのプロモーターのメチル化は1p/19q LOHを持つ21例のうち11例(52%)で、1p/19q LOHを持たない9例のうち3例(33%)で認められた。MGMTのプロモーターのメチル化と腫瘍の組織型の間に相関はなかった。上記方法でテ

モゾロマイドを投与した結果、partial responseを9例(30%)、stable diseaseを17例(56.7%)、progressive diseaseを4例(13.3%)で認めた。1年および2年のPFSは、MGMTメチル化群で86%、57%であったのに対し、MGMT非メチル化群では52%、31%であった。Overall survival (OS)は1年で97%、2年で79%であり、MGMTのメチル化の有無と1p/19q LOHの有無がOSと相関していた。最も頻度が高い副作用はリンパ球の減少で、CTCAE Grade 3のリンパ球減少を20%(Grade 4は0%)で認めたが、リンパ球減少に関連するGrade 3以上の感染は認められなかった。

【コメント】前述したテモゾロマイドを隔週で投与する方法と同様、この3 weeks on and 1 week offも有望なテモゾロマイド投与方法の1つと思われる。この報告では症例数が30例とまだ少ないため、今後症例数を増やし、従来の投与方法と治療効果、副作用を比較検討する必要がある。これらの2つの論文はいずれも至適なテモゾロマイド投与方法、スケジュールがまだ検討の余地があることを示している。

(庄野禎久 九州大学医学部脳神経外科)