

Benefits of interferon- β and temozolomide combination therapy for newly diagnosed primary glioblastoma with the unmethylated MGMT promoter

Motomura K, Natsume A, Kishida Y, Higashi H, Kondo Y, Nakasu Y, Abe T, Namba H, Wakai K, Wakabayashi T

Cancer Nov 8 [Epub ahead of print], 2010

今回、筆者らは日本においてテモゾロミド認可後で予後が確定した、初発膠芽腫の良質なデータセットを多施設共同で集積し、ゲノム・エピゲノム解析を行い、テモゾロミド・インターフェロン β 併用療法の有効性を評価した。

2006年5月から2010年7月まで名古屋大学および他3施設においてstupp regimenあるいはインターフェロン β を併用し治療した初発膠芽腫の連続68症例を後方視的に解析した。

初発膠芽腫68症例に対し、multiplex ligation-dependent probe amplification法(MLPA法)やシーケンシング法を用いて、染色体1pおよび19q欠失、p53変異、PTEN異常、CDKN2A欠失、EGFR増幅、ERBB異常、IDH1/2変異のゲノム解析を行い、さらにpyrosequencing法によってMGMTプロモータメチル化定量によりエピゲノム解析を行った。

解析の結果、EGFR増幅(51.5%)、TP53変異(33.8%)、CDKN2A欠失(32.4%)、TP53 loss(16.2%)、MGMTプロモータメチル化(33.8%)、IDH1変異(5.9%)を認めた。

年齢などの臨床因子および、さまざまなバイオマーカーを含めた予後予測因子を多変量解析にて検索した結果、「MGMTプロモータメチル化」、「インターフェロン β 併用」が独立した予後予測因子として認められた。テモゾロミド単独群の生存期間中央値が12.7か月であったのに対し、インターフェロン β 併用群では19.9か月であった。さらに興味深いことに、MGMTプロモータ非メチル化群において、テモゾロミド単独群の生存期間中央値が12.5か月に比べ、インターフェロン β 併用群では17.2か月と有意な予後の延長を認めた。また、インターフェロン β の併用によって、有意に予後が延長するサブクラスは、年齢40歳以下($p=0.025$)、ECOG PS ≤ 1 ($p=0.004$)、深部病変($p=0.028$)、GTR (gross-total removal) なし ($p=0.048$)、およびMGMTプロモータ非メチル化 ($p=0.02$)であった。

【コメント】これらの結果は、2010年のAmerican Society of Clinical Oncology (ASCO)のdiscussion sessionにも取り上げられた。今後、名古屋大学が中心となって日本臨床腫瘍グループ(JCOG)が全国規模で展開する初発膠芽腫における第2相ランダム化比較臨床試験「初発膠芽腫に対するインターフェロン β +テモゾロミド併用化学放射線療法のランダム化第II相試験(JCOG0911)」(INTEGRA study)が、日本初の前方視的な膠芽腫におけるエビデンスを世界に発信できることを期待したい。

Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis

Krueger DA, Care MM, Holland K, Agricola K, Tudor C, Mangeshkar P, Wilson KA, Byars A, Sahmoud T, Franz DN

N Engl J Med 363: 1801-1811, 2010

結節性硬化症に合併するsubependymal giant-cell astrocytoma (SEGA) に対しての標準治療は外科的切除であるが、今回のstudyにおいて、mTOR(哺乳類ラパマイシン標的タンパク質)阻害薬であるエベロリムス(everolimus)によって、腫瘍縮小およびさらに痙攣発作のコントロールができるという結果が得られた。

筆者らは、open-labelのphase I-II studyを行い、3歳以上のSEGAの患者が登録され、エベロリムス3mg/m²のdoseで毎日経口投与を行い、トラフ値が5~15ng/mLに維持されるように行った。

2007年1月から2008年12月までに28名が登録され、

男児が17名、女児が11名、平均年齢11歳で、18歳以下が22名であった。エベロリムス治療6か月後に有意な腫瘍縮小が確認され($p<0.001$)、特に30%以上縮小した例を21例(75%)、50%以上縮小した例を9例(32%)認めた。また腫瘍縮小率が最も高かった時期は、投与後最初の3か月であった。さらに24時間脳波を行った16例のうち、痙攣発作が減少した例が9例、変化を認めなかった例が6例、発作が増加した例が1例であった。またquality of life in childhood epilepsy (QOLCE)質問表を行った結果、スコアが3か月後および6か月後に改善していた。副作用については、すべての患者に何らかの副作用を認め、上気道感染が79%と最も多かったが、grade3の副作用は、副鼻腔炎、肺炎、気管支炎、菌の感染、胃炎および白血球減少をそれぞれ1例認めたにすぎなかった。

【コメント】従来、SEGAに対しての治療法は外科的切除しか存在しなかったが、手術を行わずにエベロリムスという薬剤によって、SEGAの腫瘍縮小が得られたこと、さらには痙攣発作の減少につながったことは非常に画期的なことである。今後、さらなる大規模臨床試験phase III studyによって長期の治療効果および安全性が確認されることが期待される。

(本村和也 名古屋大学医学部脳神経外科)