

## 科学と臨床

### 自家幹細胞移植前の導入療法

Prof. Antonio Palumbo と Myeloma Today の対話

Antonio Palumbo, MD

トリノ大学およびイタリア多発性骨髄腫研究グループ(GISMM)

イタリア、トリノ

メイヨークリニックの研究者が実施した試験の結果が最近 Blood 誌に公開されました。試験に関連する複雑な問題について、読者に説明していただけませんか。

この後ろ向き\*試験は、多発性骨髄腫患者さんに対する自家移植(ASCT)前の寛解導入療法としてサリドマイドおよびレナリドミド投与の治療効果がみられない場合の影響について調べました。この試験は患者さん286名を対象に、サリドマイドまたはレナリドミド投与による導入療法後の治療で部分奏効に達した患者さんと部分奏効に達しなかった患者さんおよび進行した患者さんを比較し、無増悪生存期間(PFS)および全生存期間(OS)を解析しました。

メイヨークリニックの研究者は、サリドマイドおよびレナリドミドによる導入療法の効果がみられなければ、高用量抗がん剤投与+自家幹細胞移植の予後は悪いと結論付けています。

導入療法の期間に部分奏効に達しなかった、または導入療法中に初期治療効果が短期間に認められたにも関わらず進行した対象患者は、移植後のOSおよびPFSが有意に短くなりました。

博士は、これらの結果の価値をどのように評価なさいますか？

多くの臨床試験では、奏効の達成は、特に完全奏効(CR)または非常に良い部分奏効(VGPR)の達成は、ASCTを受けた骨髄腫患者さんの予後を予測する大変有力な因子であることが認められています。

最近の研究では、5年無増悪生存率および5年間全生存率はASCT実施後少なくともVGPRを達成した患者さんで有意に増加しました。残念ながら、これは導入療法および移植の両方を含む全治療法を完了した患者さんに限定して検討した結果です。

メイヨークリニックの研究結果は、治療初期において奏効が予測可能であるところに価値があり、それによって、導入療法の初回コース後に患者さんが利用可能なより良い治療選択を評価できることに価値があります。

細胞遺伝学的マーカーで予後不良であり、さらに強力な治療が必要であることが予測できます。しかし、個々の患者さんの治療選択に関して、治療初期の不十分な治療効果しかないことは、生物学的マーカーよりも優れた予測の指標かもしれません。

導入療法が効果不十分であった患者さんの治療選択肢についてのご意見をお聞かせください。

患者さんが初回治療で治療効果不十分な場合、患者さんが2剤併用療法でPRに達成しない場合、実践的見解から、患者さんがCRを達成する確率を高めるために治療の強化を考慮に入れるべきです。

・さらに薬剤を追加して3剤併用療法に移行し、4剤併用療法も実施できるように、2剤併用の導入化学療法の強度を高めること。

- ・導入療法を3サイクルから6サイクルまで延長
- ・シングル自家移植ではなく、タンDEM自家移植の利点を考慮に入れる。
- ・自家移植後の地固め療法および維持療法の役割について利用可能なデータはほとんどありませんが、地固め療法実施について決定すること。異なる三つの第 III 相試験で、サリドマイドを用いた維持療法により、PFS および OS 率が改善することが明らかになりました。大規模な無作為化試験で、サリドマイドと同程度の効果があり、毒性が低いレナリドミドの維持療法の役割を現在検討しています。また、ボルテゾミブの維持療法は、サリドマイドと同様の利点があります。

予後不良を克服するために、何が適切な選択であるかは未決問題ですが、新しく骨髄腫であると診断された患者さんが不十分な治療効果を改善するために実施可能な選択肢を利用することは合理的です。

予後良好な患者さんの治療選択肢についての意見ををお願いします。

予後良好な患者さんには、疾患を有意に抑制し、寛解期間を延長させる確率を最大限にする最良の治療選択肢を最優先に考えるべきです。臨床医は導入療法または ASCT に反応した治療中の患者さんが治療不足に陥るリスクを避けなければなりません。最近の研究では、予後良好な患者さんに ASCT 後の地固め治療を実施することで、CR 率が 15% から 50% に改善されたことが示されました。

最後に、コメントはありますか？

患者さんに明確なメッセージを送るのは難しいです。骨髄腫におけるオーダーメイド治療の役割を評価するにはさらに研究が必要です。しかし、医師と患者さんは、患者さん 600 名を対象とした第 III 相試験と 30 名を対象とした第 II 相試験の結果の差を過小評価してはいけません。小規模な第 II 相臨床試験の治療計画を標準治療の基礎とするのは危険です。骨髄腫の標準的な治療計画を検証するためには、エビデンスに基づく前向き\*第 III 相無作為化臨床試験が不可欠です。MT

編集者注

医学生涯教育 (CME) の記事「多発性骨髄腫における幹細胞移植：サリドマイドおよびレナリドミド導入療法不応の影響 (“Stem cell transplantation in multiple myeloma: impact of response failure with thalidomide or lenalidomide induction”)」Gertz、Kumar、Lacy、Dispenzieri、Dingli、Hayman、Buadi および Hogan 医師 (ミネソタ州ロチェスター、メイヨークリニック、血液学科)、2010 年 3 月 25 日 Blood 誌発表

出典：「Myeloma Today」Summer 2010, Volume 8 Number 3: Page7

[http://myeloma.org/pdfs/MT803\\_d3-web\\_.pdf](http://myeloma.org/pdfs/MT803_d3-web_.pdf)

\* 訳者注

後向き (レトロスペクティブ) 調査 と前向き (プロスペクティブ) 調査

因果関係を検討するための疫学調査法で、後向き調査は現時点での結果別にいくつかの集団を設定し、過去にさかのぼって原因への曝露の有無・程度などを調査し比較します。例えば肺癌患者群と健康者群について、2 群の過去の喫煙率を比較するような場合です。前向き調査は現時点での原因への曝露の有無・程度別にいくつかの集団を設定し、将来にわたって追跡調査して結果の発生状況を比較します。例えば喫煙群と非喫煙群について、数 10 年後の肺癌発生率を比較するような場合です。一般的に後向き調査より前向き調査の方が信頼性が高い調査です。

## 【日本の顧問医師のコメント】

今回の内容は Antonio Palumbo 先生へのインタビュー記事です。2010年3月25日号の Blood 誌にメイヨークリニックからの「寛解導入療法の奏効率が自家移植後の長期予後に関連する」という内容の論文が掲載されましたが、Palumbo 先生は同じ号にその論文に対するコメントを発表されています（「初期の奏効が骨髄腫の経過を予測する。」 Blood 115: 2332-2333, 2010）。

寛解導入療法の奏効率がその後の予後に関連することが明らかとなりましたので、症例ごとの治療反応性に基づき、治療内容を決定することが重要となります。十分な奏効が得られなかった場合には、さらに新規薬剤を追加して治療すること、治療期間を延長すること、自家移植を2回行うこと、地固め療法や維持療法を行うことが提案されています。

このような治療の工夫を行うことにより、治療効果を最大限に引き出すことが可能となるものと期待されます。

監修者：日本の顧問医師

翻訳者：山田、吉村