

Low-grade glioma の治療

<定義>

- ・低悪性度神経膠腫 (Low grade glioma) とは、WHO 2007 における神経上皮性腫瘍のなかの grade I, II の腫瘍群をいう。
- ・星細胞腫系腫瘍、乏突起腫瘍系腫瘍、上衣系腫瘍を含む。

<遺伝子異常と予後>

- ・重要なものに IDH1/2 変異、1p/19q 共欠失、TP53 変異の 3 つがある
- ・IDH1/2 は星細胞腫系、乏突起腫瘍系ともに 50-80%にみられるが、TP53 変異は星細胞腫系、1p/19q 共欠失は乏突起腫瘍系に多く、通常どちらかのみ検出される(mutually exclusive Fig.1)

- ・”Triple negative” : 3 つのいずれの遺伝子異常も認めない

LGG の 16%にみられ予後が悪い

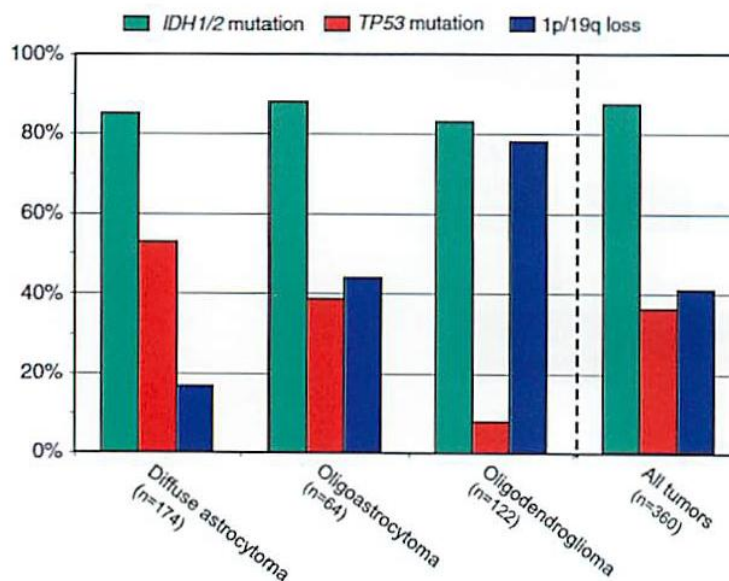


Fig.1 Ohgaki H, Brain Tumor Pathology, 2011

<臨床的予後因子>

1) EORTC (Pignatti, 2002) (Fig.2)

- 1 年齢 : 40 才以上
 - 2 腫瘍最大径 : 6cm 以上
 - 3 正中線を越えた進展 : あり
 - 4 組織型 : 星細胞腫
 - 5 神経学的脱落症状 : あり
- これらの項目に該当すれば 1 点を付与し、
0-2: low risk, 3-5: high risk と分類する。

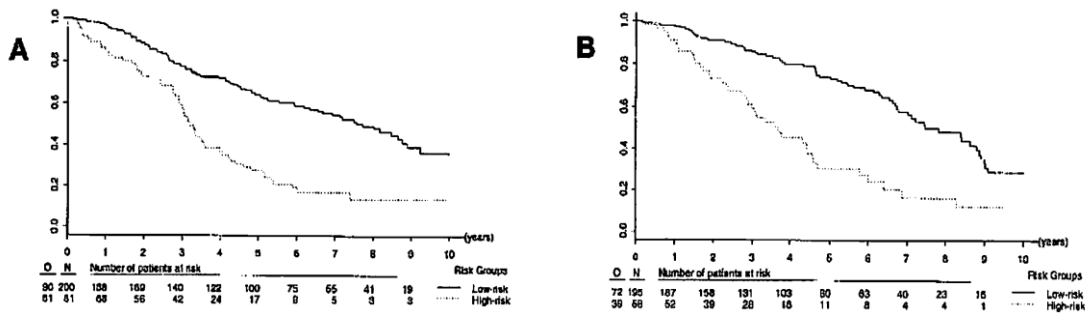


Fig.2

2) UCSF (Chang, 2008) (Fig.3)

1 年齢 : 50 才以上

2 KPS : 80 以下

3 Eloquent 局在 : あり

4 腫瘍最大径 : 4cm 以上

これらの項目に該当すれば 1 点を付与し、

0-1: 予後良好, 2: 中間, 3-4: 不良と分類する。

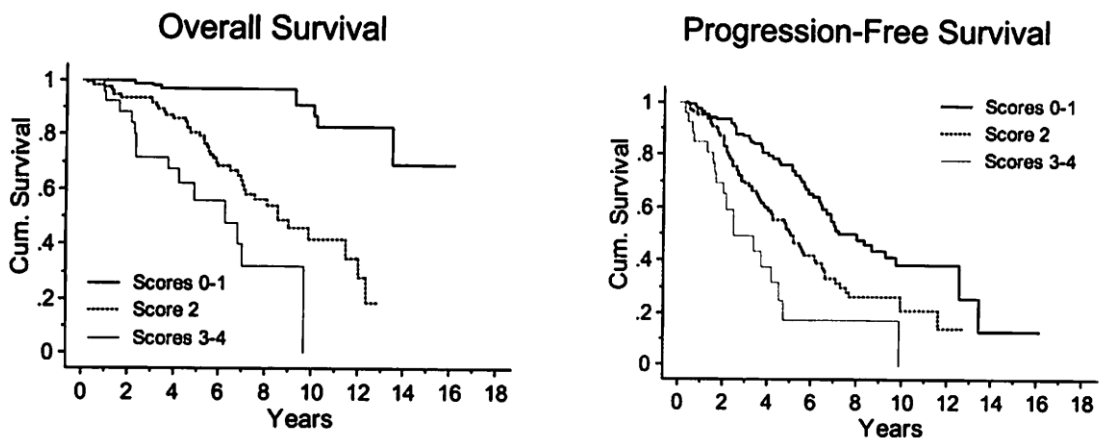


Fig.3

★これら 2 つの報告が有名であるが、特に EORTC の low risk, high risk に基づいて治療法を決定するのが一般的である

<治療法>

1) 手術 :

T2, FLAIR 高信号領域を可及的摘出するのが目標

一般的に摘出率の高いほうが予後は良好

腫瘍が全摘出された場合、後療法が不要であるという確かな証拠はまだ得られていない

2) 放射線療法 :

術後放射線療法は必要であるが、最適な線量・照射時期は明確ではない

術後照射は無増悪生存期間を延長させるが、全生存期間は延長しない

(Fig.4 EORTC 22845)

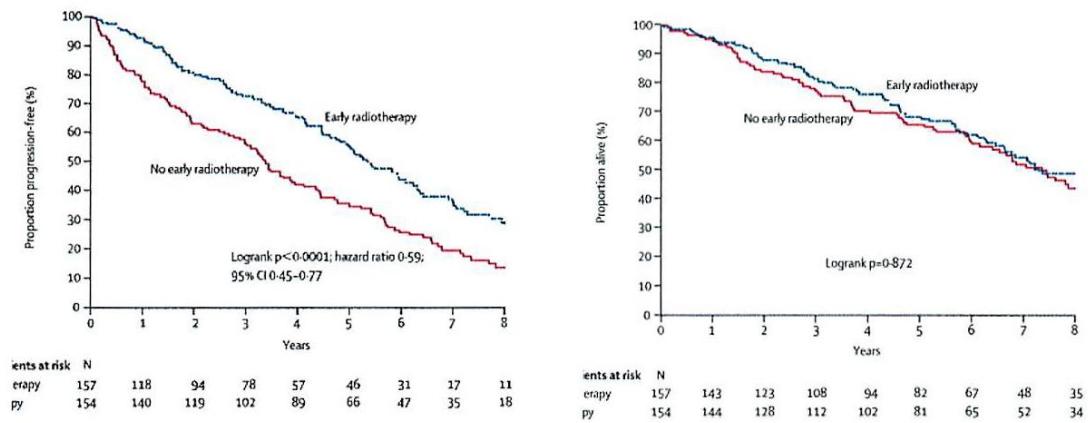


Fig.4 van den Bent, 2005

高線量となるほど放射線障害が出現しやすい

現在、54Gy が RTOG の臨床試験で使用されることが一般的である

3) 化学療法：

化学療法の明らかな優位性を示す臨床試験の報告はない

High-risk 群の LGG における術後照射+TMZ の意義の検証、ならびに術後照射と術後 TMZ を比較する試験が進行中である (EORTC 22033)

★以上、LGG に対する治療はいまだ議論があり、今後 JCOG でも標準治療を決めるべく臨床試験がすすめられる予定である

参考文献

永根基雄：Low grade glioma の遺伝子異常と治療成績.

第 30 回日本脳腫瘍病理学会教育セミナー

High-grade glioma の治療

<定義>

- ・高悪性度神経膠腫 (high grade glioma) とは、WHO 2007 における神経上皮性腫瘍のなかの grade III, IV の腫瘍群をいう

<遺伝子異常>

- ・当初から GBM として発生する primary GBM と LGG から GBM へ変化した secondary GBM が区別される
- ・IDH1/2 変異および TP53 変異により LGG が発生し、1p/19q 共欠失は oligo 系の発生に関係している (Fig.5)

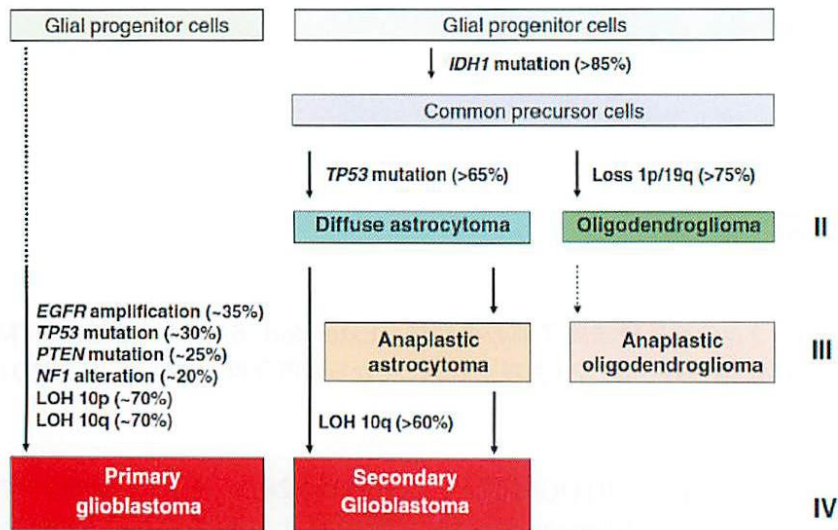


Fig.5 Ohgaki H, 2001

- 2008年、The Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA)によるGBM遺伝子の網羅的解析から、その遺伝子異常は、増殖因子関連(88%)、p53関連(87%)、RB関連(78%)の3つのシグナルに集約されることが報告された
- Verhaakらは、さらにGBMをProneural, Neural, Classical, Mesenchymal typeの4つに分類した

<予後因子>

- 1) IDH1変異：変異があると予後がよい (HGG Fig.6)
- 2) MGMT：メチル化があると予後がよい (GBM Fig.8)
- 3) 1p/19q LOH：共欠失があれば予後がよい (乏突起腫瘍系 Fig.9)

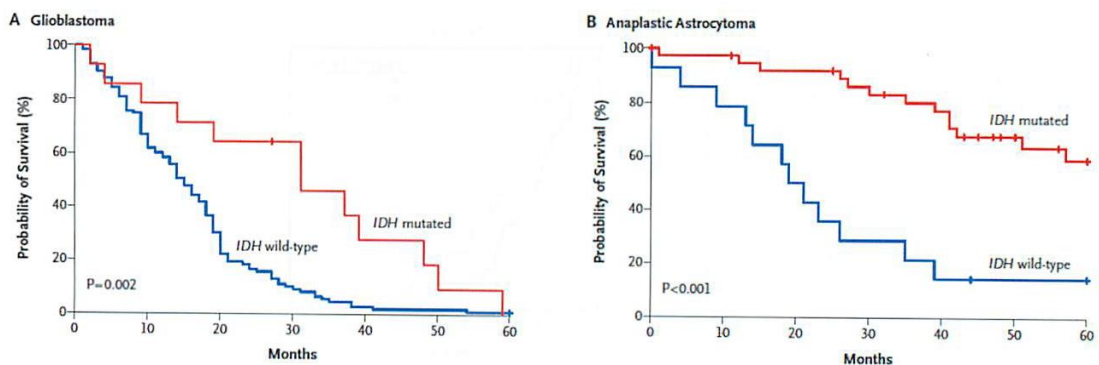


Fig.6 Yan H, 2009

<治療法>

1) glioblastoma

- 標準治療法 (Stupp, 2005) :
手術+放射線療法 (局所照射 : 60Gy/30F) + Temozolomide (TMZ)
OS: 14.6m vs 12.1m (Fig.7)
- MGMT : DNA 修復酵素
MGMT promoter がメチル化 (MGMT 不活化) されていると有意に予後が延長する (18.2m vs 12.2m) (Hegi, 2005)
- TMZ 併用の有無に関わらず、MGMT がメチル化されていると生存期間が延長するため、GBM の予後因子の一つである

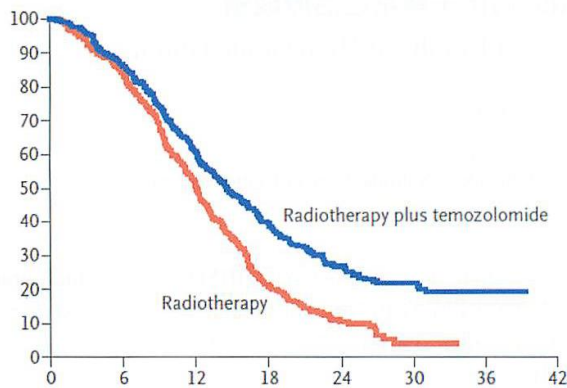


Fig.7 Stupp R, 2005

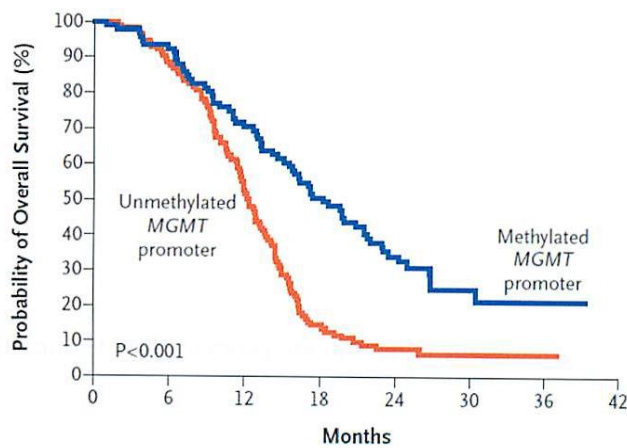


Fig.8 Hegi M, 2005

2) grade III glioma

- 現時点では、標準治療法はない
- AO, AOA : 放射線単独 vs 放射線+PCV 療法で比較したが、1p/19q 共欠失があればどの治療法でも予後はよい → 1p/19q 共欠失は予後因子

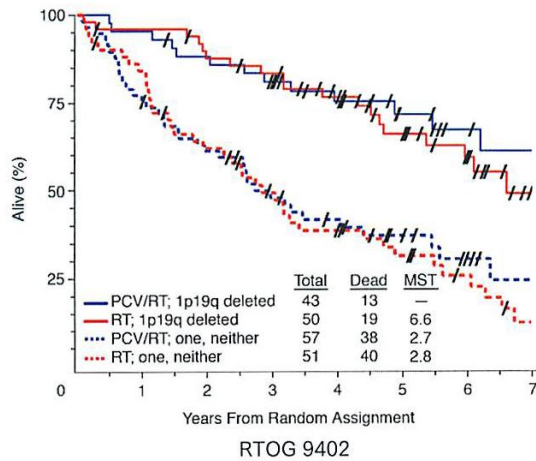
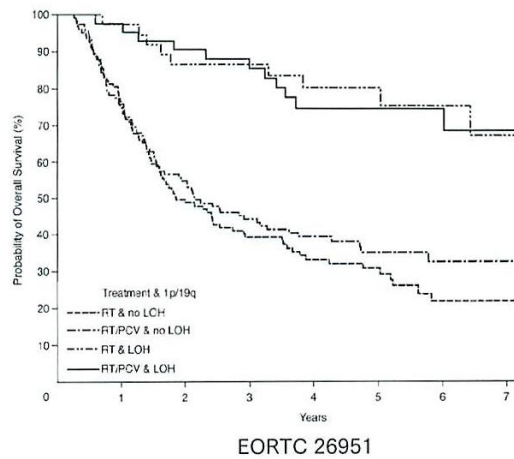


Fig.9 Cairncross JG, 2006



van den Bent MJ, 2006

- ・ 現在欧米ではいくつかの臨床試験が行われているが、星細胞腫系と乏突起腫瘍系で分ける、すなわち 1p/19q 共欠失の有無で分けているものが多い
- ・ CODEL : 1p/19q LOH のある症例 (RT vs RT + TMZ vs TMZ の 3 群)
- ・ CATNON : 1p/19q LOH のない症例 (RT + TMZ vs RT; それぞれ adjuvant TMZ あるなしの 4 群) が進行中
- ・ JCOG でも今後 ACNU vs TMZ (SANTA study) が行われる予定

参考文献

渋井壮一郎 : High grade glioma の遺伝子異常と治療成績
第 30 回日本脳腫瘍病理学会教育セミナー

中村記念病院でのグリオーマに対する治療方針

1) 初期治療

LGG :

High risk → 手術+放射線 (54Gy)+化学療法 (TMZ)

Low risk → 手術+放射線 (54Gy)

今後の検討事項 : T2 領域の全摘出 → 後療法なしで経過観察も可

1p/19q LOH + → 化学療法のみも可

HGG :

grade 3 : 1p/19q LOH + → 手術+放射線 (60Gy) または
手術+化学療法 (TMZ)

1p/19q LOH - → 手術+放射線 (60Gy)+化学療法 (TMZ)
(Stupp regimen)

GBM : 手術+放射線 (60Gy)+化学療法 (TMZ) (Stupp regimen)

HGG では手術時 Gliadel (BCNU wafers) を留置する

大阪大学との臨床治験 : WT-1 ワクチンの使用

★LGG, HGG ともに JCOG の対象症例は同意が得られれば準じた治療を行う

2) 再発治療

再手術 (可能なら)+TMZ 再投与 (IFN- β +TMZ)

その他の化学療法 (ACNU, low dose ICE など)

今後 Bevacizumab の使用 (保険収載後)

ガンマナイフ治療

3) 高齢者の HGG に対する治療

KPS が比較的良好 : Stupp regimen

80 才前後の超高齢者や KPS が低い : 手術+Hypo RT (40Gy/15F) \pm TMZ

Fig.10 Roa's regimen (40Gy/15F vs 60Gy/30F で変わらない)

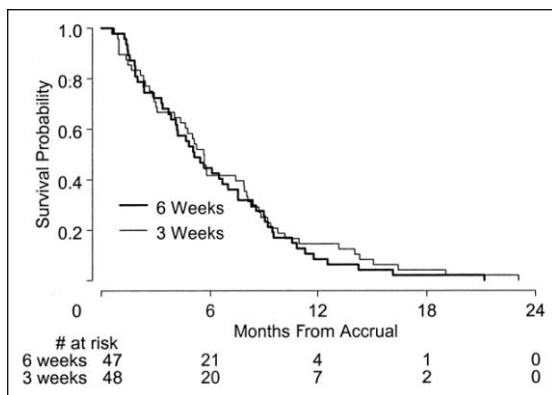


Fig.10 Roa W, 2004

文責 伊東民雄

* 実際の症例