Low-grade glioma の治療オプションと放射線治療のタイミング

田 中 実^{*1} 藤 堂 具 紀^{*1,*2}

Therapeutic Options and the Timing of Radiation Therapy for Low-grade Glioma

by

Minoru Tanaka, M.D. ^{*1}, and Tomoki Todo, M.D. ^{*1,*2}

from

Department of ^{*1}Neurosurgery and ^{*2}Translational Research Center, The University of Tokyo Hospital

The goals of treatment for patients with low-grade glioma (LGG) include prolongation of overall survival and progression-free survival without compromising the quality of life. Several randomized control trials showed that age ≥ 40 years, presence of neurological deficit before surgery, astrocytoma histology subtype, largest tumor diameter ≥ 6 cm, tumor crossing the midline, contrast enhancement of the original tumor on CT or MRI scans, and MIB-1 indexes > 3 percent were unfavorable prognostic factors. Many adult patients undergo a period of stable disease that averages from five to seven years. Extensive resection often leads to longer-than-average survival in adult patients. The EORTC trial 22845 showed early radiotherapy of 54 Gy prolonged the progression-free survival but not the overall survival. The absence of survival benefits indicates that avoidance of cognitive function impairment should be considered prior to the timing of radiotherapy. We recommend deferred radiotherapy in order to maximize the efficacy of one-time-only treatment strategies and to minimize the risk of radiation-associated toxicity.

(Received November 4, 2008; accepted January 15, 2009)

Key words : low-grade glioma, radiotherapy, prognostic factor, cognitive function impairment

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 18 : 442-446, 2009

はじめに

Low-grade glioma (LGG) は、腫瘍死を免れない悪性腫瘍である。発症当初は WHO grade II であっても最終的には悪性転化することが多い。とはいえ、わが国の LGG の生存期間中央値は 7~9 年と短くはなく、したがって治療による QOL の低下を避け、最も効率のよい方法とタイミングで治療を実施して生存期間の延長を図る必要がある⁵⁾。

LGG は、大脳半球、視神経、脳幹などに発生する比較的な疾患で、米国でも初発例は年間 1,800 例程度で

あり、グリオーマの 20% 程度にすぎない。そのため LGG は、本来治療反応性や予後が異なるさまざまな組織型(星細胞腫、乏突起膠腫、乏突起星細胞腫など)を含む一つの集合体として扱われ、病理診断上は LGG でも時に画像上増強効果を認める事実上の WHO grade III や grade IV も含まれている。結果的に良好な経過をとる症例と早期に悪性転化する症例とが混在することとなり、なかなか統一した治療方針が得られていない。現在 LGG の治療方針にかかわる問題は以下の 3 点である。

1) 手術は必ず行うべきか、あるいは症状が軽度なら待つべきなのか。

^{*1}東京大学医学部附属病院脳神経外科／〒113-8655 文京区本郷 7-3-1 [連絡先: 田中 実]

Address reprint requests to: Minoru Tanaka, M.D., Department of Neurosurgery, The University of Tokyo Hospital, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan

^{*2}同トランスレーショナルリサーチセンター

Table 1 Prognostic factors of LGG

① Age						
	10	20	30	40	50	60 years
a 15-year period of clinical stability		a 5- to 7-year period of clinical stability		high risk of malignant transformation		
② Presence of neurological deficit before surgery						
③ Astrocytoma histology subtype						
④ Largest tumor diameter						
⑤ Tumor crossing the midline						
⑥ Contrast enhancement on CT/MR scans at diagnosis						
⑦ MIB-1 index						

2) 放射線治療は術直後に行うべきか,あるいは腫瘍が再増大した時に行うべきなのか.

3) 化学療法は行うべきか, 行うとしたらいつがよいのか.

予後因子

LGGの予後因子を検討することは治療方針を決定するために有用である. これまでの検討からLGGの主な予後因子としては以下の7点が知られている (Table 1).

- 1) 年齢 (40歳以上は予後不良).
- 2) 神経脱落症状 (術前より神経脱落症状があると予後不良).
- 3) 組織型 (星細胞系は予後不良).
- 4) 腫瘍最大径 (6 cm 以上は予後不良).
- 5) 対側への腫瘍伸展 (正中を越え対側への腫瘍伸展があると予後不良).
- 6) CTあるいはMRI上の増強効果の有無 (増強効果があると予後不良).
- 7) MIB-1 index (3%以上は予後不良).

LGGの最も重要な予後因子は年齢である. Low-grade astrocytomaの悪性転化が年齢に依存すると報告された¹⁰⁾¹²⁾. 小児大脳半球症例は悪性転化までの期間が長く, 小児65例 (診断時の平均年齢13歳) を検討した報告では15年の経過で悪性転化したのはわずかに7%であったという²⁾. 年齢が上がるにつれてこの安定期は短くなるが, それでも成人患者 (20~40歳未満) の安定期は5~7年であると考えられている.

Retrospective studyであるが, London Regional Cancer Centre (LRCC) および the Norwegian Radium Hospital (NRH), the University of California, San Francisco (UCSF)

の401例のLGGを対象としたrecursive partitioning analysis (RPA) による予後因子の解析によると, 年齢およびKPS, 画像上の造影剤の増強効果の有無により4つのグループに分類され, それぞれの生存期間中央値は, Group I ($n=41$: KPS<70, age>40) で12カ月, Group II ($n=34$: KPS $\geq$ 70, age>40, enhancement present) で46カ月, Group III ($n=138$: KPS<70, age 18~40 or KPS $\geq$ 70, age>40, no enhancement) で87カ月, Group IV ($n=188$: KPS $\geq$ 70, age 18~40) で128カ月であったという¹⁾. 以上のことから年齢とともに神経脱落症状や増強効果も重要な予後因子であることが示唆される. また, この研究のGroup IVに属する症例は47%に達しており, LGGの半数近くは生存期間中央値が10年を越えていたことになる. その他, 手術により十分な検体が得られた場合には, MIB-1 indexが重要な予後因子になるという¹⁵⁾.

手術の意義

これまで神経脱落症状のない症例に対する手術の意義が不明で, 手術してもしなくても生存期間や悪性転化, ADLに変化がないという報告もある¹¹⁾. 一方, 最近報告された216例のLGGを対象にしたretrospective studyにより, 90%以上の摘出術を行うと無増悪生存期間や生存期間が延長することが示唆された. この研究の術前の腫瘍体積は平均すると36.6 cm³で, 腫瘍サイズが小さいというバイアスはあるものの, 90%以上の摘出ができた症例 ($n=101$) の8年生存率は91%と良好であったのに対し, 90%未満の摘出に終わった症例 ($n=115$) では60%であったという¹⁴⁾. 腫瘍径が大きい症例では全摘出を目指すことにより術後の神経脱落症状が悪化するリスクが

Table 2 Correlation between MMSE and MoCA in patients with metastatic brain tumors undergoing whole-brain irradiation⁹⁾

		MMSE	
		Normal	Abnormal
MoCA	Normal	8 (20%)	0 (0%)
	Abnormal	20 (50%)	12 (30%)

Brain metastases *n* = 40

あるので、必ずしも全摘出にこだわるべきではないが、腫瘍が比較的小さく摘出可能な部位にある症例では、適切な術中ナビゲーションや神経生理学的なモニタリングを行ったうえで積極的に摘出術を行うことは妥当であると思われる。

放射線治療のタイミング

LGG に対する放射線治療の問題点は以下の 3 点である。

- 1) LGG に対する放射線の照射線量。
- 2) 放射線治療のタイミング。
- 3) 再発症例に対する stereotactic radiotherapy の有効性の有無。

① LGG に対する放射線の照射線量

EORTC trial 22844 では、LGG 343 例を対象に 59.4 Gy/33 fractions 群と 45 Gy/25 fractions 群とが比較されたが、両群で無増悪生存期間および生存期間に有意差はなかった⁶⁾。また、北米で行われた North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)/Eastern Cooperative Oncology Group による LGG 211 例を対象にした RCT でも 64.8 Gy/36fractions 群と 50.4 Gy/28fractions 群とが比較されたが両群に有意差はなかった。その一方で 64.8 Gy 群では放射線壊死が 5%あり、50.4 Gy 群では 2.5%と少なかったと報告されている¹³⁾。多くの放射線科治療医は、2002 年の Karim らが行った EORTC trial 22845 の報告⁷⁾を根拠に LGG に対する照射線量は、54 Gy/30 fractions がよいと考えているようである。

② 放射線治療のタイミングについて

EORTC trial 22845 では、LGG 311 例を対象に術直後に 54 Gy 照射した群 (early radiotherapy 群) と術後増悪するまで照射せず増悪時に 54 Gy を照射した群 (no early radiotherapy 群) とを比較したところ、early radio-

therapy 群の無増悪生存期間は 5.4 年で no early radiotherapy 群の 3.7 年より有意に長かったが、全生存期間に有意差はみられなかった (early radiotherapy 群 7.4 年対 no early radiotherapy 群 7.2 年、観察期間中央値 8 年)¹⁶⁾。言い換えれば、放射線治療を増悪時まで待って行っても同じ生存期間が得られることが示された。進行性の神経脱落症状の悪化がある場合、つまり腫瘍が増大中の時期や悪性転化しつつある時期に診断されたと考えられる症例では、MIB-1 index などとも考慮しつつ術直後より放射線治療を行うべきであろう。しかし、神経脱落症状のない症例に対して行う術直後の放射線治療が正当化されるためには、少なくとも再発するまでの間に放射線治療による有害事象のリスクがないことが求められる。これに対し EORTC trial 22845 の著者 (van den Bent M) は、放射線治療による明らかな健康被害は認められていないとしながらも、National Cancer Institute のサイト (<http://www.cancer.gov/>) のコメントの中で「神経脱落症状増悪のない症例では放射線を延期すること (wait-and-see policy) が妥当である」と述べている。

③ 再発 LGG に対する stereotactic radiotherapy の有効性について

再発 LGG に対する stereotactic radiotherapy の有効性については不明である。しかし、再発グリオーマ 172 例に対し fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) を行った報告がある。全例初期治療で放射線照射 (照射線量中央値 60 Gy) を行っており、このうち LGG の再発は 71 例で、これらに対して照射線量中央値 36 Gy (2 Gy/1 回) の FSRT を行っている。その結果、LGG の再照射後の生存期間中央値は 22 カ月で、発症からの生存期間中央値は 111 カ月であったという⁴⁾。

放射線晩期高次脳機能障害について

放射線治療後の進行性高次脳機能障害の原因は、原病の悪化なのか、放射線晩期障害なのか、抗癌薬の有害事象なのかは不明である。LGG の高次脳機能障害は放射線障害というよりは原病の進行や抗癌薬の副作用であるとする考えも根強くある。LGG 203 例を対象とした 64.8 Gy/36fractions と 50.4 Gy/28fractions との RCT で腫瘍増大がなかった症例に高次脳機能障害の程度を Folstein Mini-Mental State Examination (MMSE) を用いて解析したところ、照射後高次機能が低下した症例は 5 年経過した時点で 5.3%と低く、両群で有意差はみられなかった³⁾。一方で、MMSE には高次脳機能障害の検出に

限界があり、Montreal Cognitive Assessment (MoCA) のほうがより適しているとされる⁸⁾。転移性脳腫瘍患者 40 例を対象に MMSE および MoCA を行って両者を比較したところ、MMSE では「正常」と判断された 28 例のうち 20 例が MoCA では「高次脳機能障害あり」と判定された (Table 2)⁹⁾。LGG 患者は長期生存する例が多いため、放射線治療に対する高次機能評価をより感度が高い方法で行ったうえでその是非を議論すべきかもしれない。

化学療法の適応

LGG に化学療法は行うべきなのだろうか。乏突起膠腫では有効だが、それ以外の LGG では、化学療法の有効性や放射線との併用効果はまったく不明である。この問題について最近いくつかの RCT が行われている。RTOG 98-02 では、LGG 370 例のうち 40 歳以上の予後不良群に属する 254 例を、放射線治療単独群 ($n=128$) と放射線治療+PCV (procarbazine, CCNU, vincristine) 群 ($n=126$) に分けて比較しているが、4 年が経過した時点で無増悪生存期間および生存期間に有意差はなく、化学療法併用の利益はないようである (2 年生存率、放射線治療単独 86% vs. 放射線治療+PCV 87%; 5 年生存率、放射線治療単独 61% vs. 放射線治療+PCV 70%)。一方、現在進行中の EORTC trial (22033/26033) は、1pLOH で層別化した後に初期治療としてテモゾロミド単独 (75 mg/m² 21 日間) 群と放射線単独 (50.4 Gy/28fractions) 群に分け、無増悪生存期間を評価するデザインとなっている。この RCT により LGG に対する化学療法単独の有効性の有無が間もなく明らかとなるだろう。

おわりに

LGG の治療方針決定のためには、まず LGG を正確に診断することから始まる。放射線治療は腫瘍増大を抑制する有力な手段であるが、繰り返し使えるものではない。日常の診療で放射線治療による高次脳機能障害をしばしば経験することを考慮すると、悪性グリオーマに比べ経過が長い LGG に対する放射線治療は、既知の予後因子を参考にしつつ、腫瘍が再増大もしくは悪性転化する時期を個々の症例で見極めてから行うべきだと考える。画像診断が普及した近年、経過観察中の LGG の増大が神経症状の悪化でみつかることは少ない。定期的 (例えば 3~4 カ月ごと) に画像検査を行って密に経過を観察し、適切なタイミングで放射線治療を実施することが重要で

ある。

文 献

- 1) Bauman G, Lote K, Larson D, Stalpers L, Leighton C, Fisher B, Wara W, MacDonald D, Stitt L, Cairncross JG: Pretreatment factors predict overall survival for patients with low-grade glioma: A recursive partitioning analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45: 923-929, 1999.
- 2) Broniscer A, Baker SJ, West AN, Fraser MM, Proko E, Kocak M, Dalton J, Zambetti GP, Ellison DW, Kun LE, Gajjar A, Gilbertson RJ, Fuller CE: Clinical and molecular characteristics of malignant transformation of low-grade glioma in children. *J Clin Oncol* 25: 682-689, 2007.
- 3) Brown PD, Buckner JC, O'Fallon JR, Iturria NL, Brown CA, O'Neill BP, Scheithauer BW, Dinapoli RP, Arusell RM, Curran WJ, Abrams R, Shaw EG: Effects of radiotherapy on cognitive function in patients with low-grade glioma measured by the folstein mini-mental state examination. *J Clin Oncol* 21: 2519-2524, 2003.
- 4) Combs SE, Thilmann C, Edler L, Debus J, Schulz-Ertner D: Efficacy of fractionated stereotactic reirradiation in recurrent gliomas: Long-term results in 172 patients treated in a single institution. *J Clin Oncol* 23: 8863-8869, 2005.
- 5) Committee of Brain Tumor Registry of Japan: Report of brain tumor registry of Japan (1969-1996). *Neurol Med Chir (Tokyo)* 43 (Suppl): i-vii, 1-111, 2003.
- 6) Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, Menten J, Rutten EH, Thomas DG, Mascarenhas F, Horiot JC, Parvinen LM, van Reijn M, Jager JJ, Fabrin MG, van Alphen AM, Hamers HP, Gaspar L, Noordman E, Pierart M, van Glabbeke M: A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36: 549-556, 1996.
- 7) Karim AB, Afra D, Cornu P, Bleechn N, Schraub S, De Witte O, Darcel F, Stenning S, Pierart M, Van Glabbeke M: Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52: 316-324, 2002.
- 8) Meyers, CA, Wefel, JS: The use of the mini-mental state examination to assess cognitive functioning in cancer trials: No ifs, ands, butts, or sensitivity. *J Clin Oncol* 21: 3557-3558, 2003.
- 9) Olson RA, Chhanabhai T, McKenzie M: Feasibility study of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in patients with brain metastases. *Support Care Cancer* 16: 1273-1278, 2008.
- 10) Pignatti F, van den Bent M, Curran D, Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, Afra D, Cornu P, Bolla M, Vecht C, Karim AB: Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 20: 2076-2084, 2002.
- 11) Recht LD, Lew R, Smith TW: Suspected low-grade glioma: Is deferring treatment safe? *Ann Neurol* 31: 431-436, 1992.
- 12) Shafqat S, Hedley-Whyte ET, Henson JW: Age-dependent rate of anaplastic transformation in low-grade astrocytoma. *Neurology* 52: 867-869, 1999.
- 13) Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, O'Fallon J, O'Neill B, Dinapoli R, Nelson D, Earle J, Jones C, Cascino T, Nichols

- D, Ivnik R, Hellman R, Curran W, Abrams R: Prospective randomized trial of low-versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: Initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 20: 2267-2276, 2002.
- 14) Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Cha S, Tihan T, Vandenberg S, McDermott MW, Berger MS: Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol* 26: 1338-1345, 2008.
- 15) Torp SH, Alsaker M: Ki-67 immunoreactivity, basic fibroblastic growth factor (bFGF) expression, and microvessel density as supplementary prognostic tools in low-grade astrocytomas. An immunohistochemical study with special reference to the reliability of different Ki-67 antibodies. *Pathol Res Pract* 198: 261-265, 2002.
- 16) van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, Ben Hassel M, Schraub S, Hoang-Xuan K, Malmström PO, Collette L, Piérart M, Mirimanoff R, Karim AB: Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 366: 985-990, 2005.

要 旨

Low-grade glioma の治療オプションと放射線治療のタイミング

田中 実 藤堂 具紀

Low-grade glioma の治療目的は、QOL を維持しながら生存期間を延長させることである。LGG の予後因子として、①年齢、②神経脱落症状、③組織型、④腫瘍最大径、⑤対側への腫瘍伸展、⑥CT または MRI 上の増強効果の有無、⑦MIB-1 index が知られている。成人の LGG は、症状の安定期が平均 5~7 年ある経過の長い疾患である。広範切除術で生存期間が長くなる傾向があるが、放射線治療のタイミングに関する EORTC の臨床試験は、術直後施行が増悪時施行に比べ無増悪生存期間を延長するが、全生存期間を延長しないことを明らかにした。このことは、放射線治療のタイミングよりも高次脳機能障害の回避を優先すべきことを示している。長い経過の中で原則 1 回しか使えない放射線分割照射という治療手段の効果を最大にし、かつ障害を最小にするためには、画像による密な経過観察を行い、増悪がみられた時に放射線治療を施行するのがよいと考えられる。

脳外誌 18: 442-446, 2009

「読者の意見 (Letters to the Editor)」原稿募集のお知らせ

本誌では「読者の意見 (Letters to the Editor)」欄を設けています。読者交流の場として意見交換にご利用いただきたく、下記の要領で編集室宛に原稿をお寄せください。

趣 旨: ①掲載論文に対する意見、②編集方針に対する意見、希望などを掲載いたします。①に関しては著者側からのコメントも掲載いたします。

執筆内容: ①本文は図表も含め 1,200 字以内 (文献は 3 個以内、写真・図・表は 1 個以内とし、その数に応じて本文を減じてください)、②筆者

名、所属を明記、③著者側からのコメントは 600 字以内

採 否: 編集委員会で決定いたします。不採用の場合は速やかに連絡いたしますが、理由はお知らせいたしません。また、採否のいかんにかかわらず、原稿は返却いたしません。

そ の 他: 論文掲載後 3 カ月以内に意見をお寄せください。文章は書簡の形式 (口語体) としてください。採用の場合は掲載誌 1 部をお送りいたします。

「脳神経外科ジャーナル」編集委員会