グリオーマに対する化学療法

—最新のエビデンスを中心に—

佐々木 光¹⁾

1) 慶應義塾大学医学部脳神経外科

Recent Advance and Updates in Chemotherapy for Glioma

Hikaru Sasaki, M.D.¹⁾

1) Department of Neurosurgery, Keio University School of Medicine

The approval of BCNU wafers and bevacizumab (BEV) has widened the therapeutic options for malignant glioma patients. Although these new drugs contribute to improve disease management in patients, there are some pitfalls associated with the use of these new drugs. On the other hand, the recent reports of the results of the randomized trials on anaplastic oligodendroglioma (AO) and elderly glioblastoma (GB) have significant impact on clinical practice. In this review, we discuss the risks and benefits of the two new drugs, as well as the updated standard treatment for AO and elderly GB.

Local chemotherapy with BCNU wafers offered a survival benefit to patients with recurrent as well as newly diagnosed malignant gliomas. BEV monotherapy was associated with a decrease in tumor volume as defined by contrast enhancement in the majority of the recurrent glioblastomas. The addition of BEV to radiotherapy (RT)/temozolomide (TMZ) for newly diagnosed glioblastoma patients improved progression-free survival (PFS) but not overall survival (OS). The analyses of two phase III clinical trials from the 1990's with long-term follow-up have shown that early administration of chemotherapy improved the OS of patients with anaplastic oligodendroglial tumors harboring a 1p19q co-deletion. Moreover, two phase III clinical trials with elderly glioblastoma patients have shown that MGMT promoter methylation predicts increased OS for patients treated with TMZ monotherapy.

The recent approval of new drugs are encouraging. However, to fully benefit from these drugs, neuro-oncologists should correctly understand the results of the relevant clinical trials and be well aware of the possible risks. Current evidence suggests that molecular studies should be included in routine diagnostic procedures.

(Received March 7, 2014; accepted April 8, 2014)

Key words : chemotherapy, BCNU wafer, bevacizumab, anaplastic oligodendroglioma, elderly glioblastoma
Jpn J Neurosurg (Tokyo) 23 : 547-558, 2014

はじめに

この1~2年で、BCNU徐放剤、ベバシズマブ、5-アミノレブリン酸、タラポルフィンナトリウムなど、グリオーマを対象疾患とする薬剤が次々と認可された。長い間、放射線、ニトロソウレア剤、PAV療法〔プロカルバ

ジン、ニムスチン (ACNU)、ビンクリスチン〕、テモゾロミドで対応してきた中、治療手段が増え、患者、医療従事者にとって朗報である。しかし、これらの新規薬剤は従来の抗癌剤とは異なる特徴を有するため、注意点や副作用の可能性についての十分な知識が必要である。また、対象となる腫瘍型、病期 (初発、再発)、治療効果の

連絡先: 佐々木 光, 〒160-8582 新宿区信濃町 35 慶應義塾大学医学部脳神経外科

Address reprint requests to: Hikaru Sasaki, M.D., Department of Neurosurgery, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan

程度についても十分に理解して使用することにより、初めて患者に益することができる。一方、大規模な臨床試験の結果も続々と報告され、日常臨床あるいは標準治療にまで大きな影響を与えるものも少なくない。本稿では、グリオーマに対する新規化学療法剤 2 剤 (BCNU 徐放剤, ベバシズマブ) と、分子マーカーの重要性が確認された 2 つのトピックス (anaplastic oligodendroglioma, elderly glioblastoma) について概説する。臨床試験結果の review を中心に記載し、稿末に take home message として、特に記憶に留めておきたいことをまとめた。薬物動態や有害事象の頻度等詳細に関しては薬剤添付文書あるいは他著を参照されたい。

BCNU wafer (ギリアデル)

生体分解性のポリマーに BCNU (carmustine) を浸み込ませた徐放性製剤であり、腫瘍摘出後の切除面に留置する。

再発 malignant glioma 222 例 [うち 145 例が glioblastoma (GB)] を対象とする、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験³⁾において、intention-to-treat (ITT) 解析で生存期間に有意差は認めなかった [中央値: プラセボ (=BCNU を浸み込ませていないポリマー) 留置群 23 weeks (w) vs BCNU wafer 留置群 31 w, HR 0.83, 95% CI 0.63~1.10, $p=0.19$] が、腫瘍摘出率, KPS, 年齢などの予後因子を調整した多変量解析では, BCNU wafer 留置により死亡リスクが減少した (HR 0.67, 95% CI 0.51~0.90, $p=0.006$)。GB の患者に限れば, ITT 解析では有意差を認めなかった (HR 0.81, $p=0.22$) が, 多変量解析では BCNU wafer 留置により統計学的に有意に死亡リスクが減少した (HR 0.67, 95% CI 0.48~0.95, $p=0.02$)。

初発腫瘍に対しては, 1997~1999 年に登録された 240 例の malignant glioma (18~65 歳, 単発テント上, KPS >60, 240 例中 207 例は GB) を対象としたランダム化比較試験²⁷⁾²⁸⁾ (T-301 試験, Maximal resection+プラセボ wafer+放射線治療 vs maximal resection+BCNU wafer+放射線治療) において, BCNU wafer 群で統計学的に有意に生存期間 (overall survival: OS) が延長された [ITT 解析 OS 中央値: プラセボ群 11.6 months (m) vs BCNU 群 13.8 m, HR 0.73, 95% CI 0.56~0.95, $p=0.018$]。予後因子を含めた多変量解析でも, BCNU wafer 留置による死亡リスクの減少が示された (HR 0.75, $p=0.045$)。GB の患者に限った場合, 同様の傾向は認めたものの, ITT 解析 (HR 0.78, 95% CI 0.60~1.03, $p=0.08$)

でも多変量解析 (HR 0.78, 95% CI 0.58~1.05, $p=0.10$) でも有意差には達しなかった。摘出率による subgroup 解析¹⁹⁾では, complete resection (MRI で 90%以上の摘出) 例では, ITT 解析で BCNU wafer 留置により有意な OS の延長を認めた (HR 0.58, 95% CI 0.39~0.86, $p=0.01$) が, partial resection (90%未満) では有意差を認めなかった (HR 0.85, 95% CI 0.60~1.22, $p=0.39$)。GB に限っても, complete resection 例では, BCNU wafer 留置による生存期間の延長を認めた (HR 0.62, 95% CI 0.41~0.93, $p=0.02$)。

放射線・テモゾロミド (TMZ) 併用療法後に TMZ 内服 (day 1~5, 28-day cycle) を 6~12 コース行う、いわゆる Stupp プロトコル (放射線/TMZ+TMZ) と, BCNU wafer 留置後に Stupp プロトコルを行う治療 (BCNU wafer+Stupp) との比較試験はなされていない。BCNU wafer+Stupp に関してはほとんどが retrospective な解析であるが, 併用での OS 中央値はおおむね 17~23 m であり¹¹⁾, Stupp プロトコルにおける historical data (EORTC 26981/22981-NCIC CE3 14.6 m, RTOG0825 15.7 m, AVAglio 16.7 m)⁸⁾¹⁰⁾²⁰⁾ と比べると, BCNU wafer による上乗せ効果がある可能性がある。

やはり retrospective な解析であるが, 65 歳以上の高齢者 GB に対する BCNU wafer 留置による OS 延長効果も報告されている⁷⁾。

BCNU wafer は異物であり, 留置に関係する有害事象としては, 異物に対する反応と感染に特に注意を要する。痙攣発作, 脳浮腫, 摘出腔嚢胞形成, 創傷治癒不良, 髄液漏, 創傷感染, 髄膜炎などが報告されている¹⁵⁾ (ギリアデル総合製品情報)。サル脳におけるデータで薬剤浸透範囲が約 6 mm であったこと, 初発腫瘍において partial resection 例では有意差が認められなかったこと¹⁹⁾, さらに留置による浮腫増悪の可能性を考えれば, リスクと効果の両面から, 切除不十分例に mass effect が解消されていない状況で留置することは原則として避けるべきである¹¹⁾。

Bevacizumab (アバスチン)

ベバシズマブ (BEV) は, vascular endothelial growth factor (VEGF) A に対するヒト化モノクローナル抗体であり, 分子標的薬である。本邦では, BEV の薬事承認は諸外国に遅れたが, この度世界で初めて, 初発悪性神経膠腫に対する BEV 使用が認められた。

Friedman ら⁹⁾は, 放射線, TMZ 後の再発 GB 167 例を対象として BEV 単独治療 (10 mg/kg, 2 週ごと) あるいは

Fig. 1 Maximum decrease of tumor volume from baseline estimated by the sum of the products of tumor diameters (SPD)

The vertical axis indicates the percent change from baseline relative to the minimum SPD after the beginning of treatment. The horizontal axis indicates each patient. A negative value in the vertical axis indicates decrease in tumor volume relative to the baseline. Note that more than 80% of the patients in each treatment arm showed a decrease in tumor volume. (From Ref. 9. Reprinted with permission. ©2010 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.)

BV: bevacizumab, CPT-11: irinotecan

は BEV/irinotecan (CPT-11) 併用療法によるランダム化第 2 相試験 (non-comparative) を行った。BEV 単独治療群における 6 カ月無増悪生存率 [6m-PFS (progression-free survival)] は 42.6% (97.5%CI 29.6~55.5%) であり、historical control の 15% よりも有意に良好とみなされた (13%以上の改善, $p < 0.0001$)。奏効率 [partial response (PR) 以上] も、BEV 群 28.2% (97.5%CI 18.5~40.3%), BEV/CPT-11 群 37.8% (97.5%CI 26.5~50.8%) で、historical control (5%) あるいは CPT-11 単独治療 (10%) に比べ、有意に上回ると判断された ($p < 0.0001$)。ここで奏効持続期間中央値 (median response duration) は、BEV 群 5.6 m, BV/CPT-11 群 4.3 m であった。重要なことに、PR に至らない軽度の縮小まで含めれば、腫瘍 (造影領域) の縮小は 80% 以上の患者で認められた (Fig. 1)。無増悪生存期間 (PFS) 中央値は BEV 群 4.2 m, BV/CPT-11 群 5.6 m であった。しかし、ランダム割り付け後の生存期間中央値は、BEV 群 9.2 m, BEV/CPT-11 群 8.7 m であり、historical control¹⁾ と同等であった。一方、2013 年の第 49 回 American Society of Clinical Oncology (ASCO) 年次総会 (<http://meetinglibrary.asco.org/>) において、放射線/TMZ 後の初回再発 GB に対して、BEV/CCNU (lomustine) 併用療法が、BEV 単独あるいは CCNU 単独よりも有効であることが示唆された

(BELOB study, 9 m 生存率: BEV 38% vs CCNU 43% vs BEV/CCNU 59%)²²⁾。

先ごろ論文化された初発 GB に対する 2 つの大規模ランダム化第 3 相比較試験の結果が、同 ASCO 年次総会において報告された。Roche 社による企業治験 (AVAglio 試験)⁸⁾ と Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) による医師主導臨床試験 (RTOG0825) であり、プロトコルに若干の相違はあるものの、いずれにおいても、標準治療: 放射線/TMZ/プラセボ併用療法+TMZ (+プラセボ) と試験治療: 放射線/TMZ/BEV 併用療法+TMZ/BEV が比較された。AVAglio 試験 (921 例) では、PFS 中央値で標準治療群 6.2 m, 試験治療群 10.6 m であり、BEV の併用により有意な延長が認められた (Fig. 2A, HR 0.64, 95%CI 0.55~0.74, $p < 0.001$)。さらに、試験治療群では、標準治療群に比し、KPS 70 以上が維持された期間やステロイド開始までの期間が延長され、また健康関連 QOL が維持・改善する傾向が示された。しかし OS では両治療群において有意差は認められなかった (Fig. 2B, 中央値: 標準治療 16.7 m vs 試験治療 16.8 m, HR 0.88, 95%CI 0.76~1.02, $p = 0.1$)。RTOG0825 試験¹⁰⁾ (637 例) でも、OS は両治療群で同等であり (標準治療 16.1 m vs 試験治療 15.7 m, HR 1.13, 95%CI 0.93~1.37, $p = 0.21$)、PFS は試験治療群で延長された (標準治療 7.3

A Progression-free survival

B Overall survival

Fig. 2 AVAglio study

Kaplan-Meier analysis of progression-free survival (investigator-assessed PFS) (A) and overall survival (OS) (B) comparing the RT/TMZ/Placebo arm with the RT/TMZ/BEV arm. PFS was increased in the BEV arm compared to that in the placebo arm. However, OS did not differ significantly. (From Ref. 8. ©2014 Massachusetts Medical Society. Reprinted with permission from Massachusetts Medical Society.)

RT : radiotherapy, TMZ : temozolomide, BEV : bevacizumab

m vs 試験治療 10.7 m, HR 0.79, 95% CI 0.66~0.94, p=0.007) があらかじめ設定された有意水準 (p<0.004) は満たさなかった (Fig. 3). 比較的良好な予後が推測される患者群 [O6-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) メチル化あり&予後良好を示唆する遺伝子プロファイル] では、試験治療群で OS が短縮される傾向が示された (25 m vs 16.7 m, HR 2.27, p=0.07). 認知機能や症状の苦痛度においては、治療開始 5 カ月後ころより、試験治療群で標準治療群よりも悪化する傾向が示された (RTOG0825, 注: AVAglio 試験では逆の結果が示されている). 一方やはり同年の ASCO 年次総会 (<http://meetinglibrary.asco.org/>) において, MGMT 非メチル化の初発 GB に対しては, 放射線/BEV+BEV/CPT-11 が放射線/TMZ+TMZ に比し, 6 m-PFS において有意に良好であったと報告されている (GLARIUS trial, 標準治療 26.2% vs 試験治療 71.1%, p<0.0001)¹²⁾ (OS では差なし, HR=1.02, p=0.90, 2014 ASCO 年次総会).

BEV に関連する有害事象としては、出血、血栓塞栓症 (心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症)、創傷治癒不全、血栓性微小血管症、好中球減少、高血圧、消化管穿孔、タンパク尿などに注意を要する^{8)~10)} (アバスタン医薬品インタビューフォーム).

BEV の使用にあたっては、これらの特有の有害事象の可能性のほか、疑似奏効 (pseudoresponse: 真の抗腫瘍効果を伴わない画像所見の改善) という現象に注意を要する (Fig. 4). 脳腫瘍の治療における response 評価においては、従来、主として、造影領域を標的とし、そこにステロイドの使用量と神経学的所見の変化を考慮した Macdonald 基準¹⁶⁾が使用されてきた。しかし、腫瘍の造影効果は元来主に血液脳関門 (blood brain barrier: BBB) の障害を反映するものであり、近年、BEV など血管透過性を修飾する薬剤による、腫瘍の活動性とは直接関係のない造影効果の変化が問題とされるようになった²⁾. このような現象に対応するため、最近新たな response 評価基準が提唱された [response assessment in neuro-oncology (RANO) 基準]²⁶⁾. RANO 基準では、抗血管新生療法を受けている患者においては MRI における非造影領域 (T2/FLAIR 高信号域) の明らかな拡大があれば progression と判断される。BEV 使用時には、治療による真の抗腫瘍効果の判定困難, progression 診断困難などに留意する必要がある。

BEV 併用により OS が延長しないこと、有害事象の可能性、予後良好群における負の効果の可能性 (RTOG0825) などを考慮すれば、初発 GB に対する現時

A Progression-free survival

B Overall survival

Fig. 3 RTOG0825 study

Kaplan-Meier analysis of progression-free survival (PFS) (A) and overall survival (OS) (B) comparing the RT/TMZ/Placebo arm with the RT/TMZ/BEV arm. PFS was prolonged in the BEV arm but did not reach the pre-specified target. OS was similar in the BEV arm and placebo arms. (From Ref. 10. ©2014 Massachusetts Medical Society. Reprinted with permission from Massachusetts Medical Society.)

RT: radiotherapy, TMZ: temozolomide, BEV: bevacizumab

点での標準治療は Stupp プロトコルである。しかし、症候性の残存腫瘍が認められる場合、高齢者など QOL の改善が目的とされる場合、あるいは MGMT 非メチル化腫瘍などに対して、患者と相談のうえ問題点を認識しつつ併用することは考慮されてもよいと考える。

Anaplastic oligodendroglioma

昨年、2006 年に報告された 2 つの第 3 相ランダム化比較試験の、長期の経過観察後の新たな解析結果が報告された。結果が一部覆され、標準治療が変更された。

RTOG と European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) による、初発の成人 anaplastic oligodendroglioma/oligoastrocytoma を対象とする別個の臨床試験である⁴⁾²³⁾。プロトコルは類似しており、RTOG9402 では、放射線治療単独 (標準治療) vs intensive PCV [lomustine (CCNU) 130 mg/m², day 1, procarbazine 75 mg/m², day 8~21, vincristine 1.4 mg/m², day 8 and 29] 4 コース + 放射線治療で比較し、一方 EORTC26951 では、放射線治療単独 (標準治療) vs 放射線治療 + PCV [lomustine 110 mg/m², day 1, procarbazine

60 mg/m², day 8~21, vincristine 1.4 mg/m², day 8 and 29 (max. 2 mg/body)], 6 コースで比較検討を行った。2006 年の第一報 [median follow-up: RTOG9402 5.1 years (y), EORTC 26951 5.0 y] では、両試験ともに、全体の解析で、試験治療群で PFS の延長を認めたが OS に差はなかった。特に 1p19q codeletion (共欠失) のある腫瘍では、試験治療群 (つまり PCV の上乗せにより) で PFS が延長する傾向が示された (Fig. 5A)。1p19q 共欠失のある腫瘍は治療法にかかわらず共欠失のない腫瘍に比べ OS が良好であったが、治療法による OS の差は認めなかった (Fig. 5B)。1p19q 共欠失のある腫瘍において、PFS で認められた PCV の上乗せ効果が OS で消失した理由として、標準治療群における再発時 PCV 療法による salvage のため、と解釈されていた。すなわち、2006 年時点での結論は、1p19q 共欠失のある grade III oligo 系腫瘍においては、共欠失のない腫瘍に比べ、治療法にかかわらず OS も PFS も良好である、しかし PCV 療法のタイミング (初回か再発時か) は OS に影響しない、であり、1p19q 共欠失の有無は、prognostic factor (治療法にかかわらず予後に影響する因子) と考えられた。また、放射線単独と PCV + 放射線で OS に有意差を認めな

Fig. 4 Pseudoresponse

Serial MRI of a patient with glioblastoma treated with an angiogenesis inhibitor.

Upper panels: T1-weighted images after contrast administration.

Lower panels: T2-weighted images.

Despite a clear decrease of contrast enhancement, there is a continuous increase of the abnormal high-intensity area on T2-weighted images indicating diffuse infiltration. (From Ref. 2. ©2014 Wolters Kluwer Health. Reprinted with permission from Wolters Kluwer Health.)

かったこと、さらに、PCV療法の毒性などを考慮して、この時点でのgrade III oligo系腫瘍に対する標準治療は、共欠失の有無にかかわらず、放射線治療単独であった。

RTOG9402 (291例)の長期追跡結果 (median follow-up: 11.3 y)⁵⁾では、全体の解析結果は2006年と同様で、PFSで有意差を認めた (放射線単独 1.7 y vs PCV+放射線 2.6 y, HR 0.68, $p=0.003$) が、OSに有意差を認めなかった (放射線単独 4.7 y vs PCV+放射線 4.6 y, HR 0.79, 95%CI 0.60~1.04, $p=0.1$)。1p19q共欠失は48% (FISH, 126 of 263 informative cases)の症例で認められた。2006年同様、共欠失のある腫瘍では、治療法にかかわらず、共欠失のない腫瘍よりもOSが延長していた (放射線単独 codel 7.3 y vs non-codel 2.7 y, HR 0.40, 95%CI 0.27~0.60, $p<0.001$; PCV+放射線 codel 14.7 y vs non-codel 2.6 y, HR 0.36, 95%CI 0.23~0.57, $p<0.001$)。2006年と異なり、共欠失のある腫瘍では治療法による

OSの差が認められ、初期治療にPCVを入れることによりPFSだけでなくOSも延長した (Fig. 6B, codel PFS: 放射線単独 2.9 y vs PCV+放射線 8.4 y, HR 0.47, 95%CI 0.30~0.72, $p<0.001$; OS: 放射線単独 7.3 y vs PCV+放射線 14.7 y, HR 0.59, 95%CI 0.37~0.95, $p=0.03$)。共欠失のない腫瘍の患者では、両治療群でPFSもOSも差がなかった (Fig. 6A, non-codel PFS: 放射線単独 1.0 y vs PCV+放射線 1.2 y, HR 0.81, 95%CI 0.56~1.16, $p=0.24$; OS: 放射線単独 2.7 y vs PCV+放射線 2.6 y, HR 0.85, 95%CI 0.58~1.23, $p=0.39$)。放射線単独群の多くにおいては、再発時に化学療法が施行されていた (salvage chemotherapy: 放射線単独 79% vs PCV+放射線 43%)。最近、非共欠失でもisocitrate dehydrogenase (IDH)遺伝子の変異ありの腫瘍はPCV追加によりOSが延長されたことが報告された⁶⁾。

EORTC26951 (368例, median follow-up: 11.7 y)²⁴⁾では、全体のITT解析で、試験治療群でPFSもOSも有

A Progression-free survival

Codelleted :

RT 2.6 y vs PCV + RT not reached

HR 0.42, $p=0.001$

Non-codelleted : RT 1 y vs PCV + RT 1.4 y

HR 0.78, $p=0.12$

B Overall survival

Codelleted :

RT 6.6 y vs PCV + RT not reached

HR 0.81, $p=0.28$

Non-codelleted : RT 2.8 y vs PCV + RT 2.7 y

HR 0.91, $p=0.33$

Fig. 5 Kaplan-Meier analysis separated by treatment and genotype indicated in the initial report (median follow-up 5.1 years)

A : Progression-free survival (PFS). In patients with 1p19q codelleted tumors, the addition of PCV was significantly associated with longer PFS. In contrast, patients with non-codelleted tumors showed no significant difference between the two treatment arms.

B : Overall survival (OS). OS was significantly increased in patients with co-deleted tumors compared to that in patients with non-codelleted regardless of treatment. (From Ref. 4. Reprinted with permission. ©2010 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.)

PCV : procarbazine, lomustine, and vincristine, RT : radiotherapy, MST : median survival time

Overall survival

A Non-codelleted

RT 2.7 y vs PCV plus RT 2.6 y

HR 0.85, $p=0.39$

B codelleted

RT 7.3 y vs PCV plus RT 14.7 y

HR 0.59, $p=0.03$

Fig. 6 Kaplan-Meier analysis of overall survival after long-term follow-up (median 11.3 years) of patients with anaplastic oligodendroglioma/oligoastrocytoma and 1p/19q codelleted (**B**) or non-codelleted (**A**). Note that the survival curves in patients with the codelletion begin to diverge after 5 years of follow-up. (From Ref. 5. Reprinted with permission. ©2010 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.)

Fig. 7 Kaplan-Meier analysis of overall survival

Comparison of four subgroups: methylated MGMT treated with temozolomide, unmethylated MGMT treated with temozolomide, methylated MGMT treated with radiotherapy, and unmethylated MGMT treated with radiotherapy. Of patients treated with temozolomide, those with MGMT-methylated tumors had better survival than those with unmethylated tumors. By contrast, MGMT status did not affect the survival of patients treated with radiotherapy. (From Ref. 17. ©2014, with permission from Elsevier.)

意な延長を認めた (PFS: 放射線単独 1.1 y vs 放射線+PCV 2 y, HR 0.66, 95%CI 0.52~0.83, $p=0.0003$; OS: 放射線単独 2.6 y vs 放射線+PCV 3.3 y, HR 0.75, 95%CI 0.60~0.95, $p=0.018$). 1p19q 共欠失は 25%の症例で認められた。共欠失のある腫瘍では、非共欠失に比べ、PCV 追加による死亡リスクの減少が大きかった (OS codel: 放射線単独 9.3 y vs 放射線+PCV not reached, HR 0.56, 95%CI 0.31~1.03; non-codel: 放射線単独 1.8 y vs 放射線+PCV 2.1 y, HR 0.83, 95%CI 0.62~1.10). PFSにおいても、PCV 追加による延長効果は、共欠失のある腫瘍において、より大きかった (codel: 放射線 4.2 y vs 放射線+PCV 13.1 y, HR 0.42, 95%CI 0.24~0.74; non-codel: 放射線単独 0.8 y vs 放射線+PCV 1.3 y, HR 0.73, 95%CI 0.56~0.97). IDH1/2 変異と MGMT メチル化についても解析され、IDH 変異あるいは MGMT メチル化ありで、PFS も OS も延長する傾向が示され、多変量解析では IDH 変異と 1p19q 共欠失が独立した予後因子で

あった。

長期経過観察後の解析にて第一報の結果が一部覆ったが、2つの臨床試験の結果はほぼ同様であった。1p19q 共欠失を持つ grade III oligo 系腫瘍に対しては、初期治療で化学療法を入れることがきわめて重要であり、現時点での標準治療は、放射線+PCV (あるいは PCV+放射線) と考えてよい⁵⁾²⁴⁾²⁵⁾。PCV の代わりに TMZ を使用することに関しては議論があり、副作用が少なく、すでに汎用されており、しかも oligo 系以外のグリオーマにおいて PCV よりも有効とされてきた TMZ を使用するのとは妥当であるという意見がある一方²⁵⁾、1p19q 共欠失を持つ oligo 系腫瘍における PCV の優位を示した報告もある¹⁴⁾。また、vincristine は BBB を通過しにくいので PC (procarbazine, CCNU のみ) でよいという意見²⁵⁾、最近報告された TMZ と hypermutator phenotype の関連性¹³⁾ に関する危惧もある。放射線+PCV と Stupp プロトコルを比較する大規模臨床試験 (NCCTG N0557/RT0G1071/EORTC26081) の結果が待たれるが、長期の経過観察が必要であり、結論が出るのは 10 年以上先になるであろう。いずれにしても、2つの臨床試験の経緯と結果から、グリオーマにおける分子生物学的分類と長期 follow-up の重要性が確認された。

Elderly glioblastoma

放射線に TMZ を併用する Stupp プロトコルが、GB に対する標準治療であることが確立された EORTC と National Cancer Institute of Canada (NCIC) による臨床試験では、対象年齢は 18~70 歳であった。この臨床試験では、50 歳未満あるいは 50~60 歳の年齢層と比べると、60 歳以上では TMZ の上乗せ効果は減少する傾向が示され、特に 65 歳以上では恩恵が明らかでなかった (>60: 放射線単独 OS 中央値 11.8 m vs 放射線/TMZ 10.9 m, HR 0.7, 95%CI 0.5~0.97)¹⁷⁾²¹⁾。また、カナダでは、60 歳以上の GB 患者を対象として、放射線標準照射 (60 Gy/30 分割) と短期照射 (40 Gy/15 分割) を比較検討する臨床試験が行われ¹⁸⁾、OS は同等であり (標準 5.1 m vs 短期 5.6 m)、ステロイド増量を必要とした患者の割合は短期照射のほうが少なかった。このような背景の中で、近年、高齢者 GB を対象とする 2つの第 3 相ランダム化比較試験の結果が報告された。

ドイツの NOA-08 試験²⁹⁾は、65 歳以上の初発 malignant astrocytoma (glioblastoma, anaplastic astrocytoma) を対象とする、dose-dense TMZ (ddTMZ: TMZ 100 mg/m², 1 week on/1 week off) の、放射線治療 (60 Gy,

1.8~2.1 Gy/1 分割) 単独に対する非劣性試験である。非劣性の受容限界は、放射線群の OS, event-free survival (EFS) から -25% までとされた。373 例 (anaplastic astrocytoma: 40, glioblastoma: 331) で ITT 解析が行われた。有害事象は ddTMZ 群でより高頻度でみられたが、総じて両治療ともよく耐用された。ddTMZ 群の治療回数中央値は 5 コース (10 週) であった。OS, EFS ともに ddTMZ の非劣性が示された (OS 中央値: 放射線群 9.6 m vs ddTMZ 群 8.6 m, HR 1.09, 95%CI 0.84~1.42, $p=0.033$)。MGMT のプロモーターメチル化の有無は 209 例で確認され、73 例 (35%) でメチル化が認められた。ddTMZ 群では、MGMT メチル化のある腫瘍で、メチル化のない腫瘍に比べ EFS, OS ともに有意な延長が認められた (EFS: メチル 8.4 m vs 非メチル 3.3 m, $p<0.0001$; OS: メチル not reached vs 非メチル 7 m, $p=0.009$) が、放射線群ではメチル化の有無は EFS, OS に影響しなかった (EFS: メチル 4.6 m vs 非メチル 4.6 m; OS: メチル 9.6 m vs 非メチル 10.4 m)。QOL に関するスコアは、ddTMZ 群, RT 群で同様であった。そのほか、多変量解析にて、摘出率 (complete resection vs incomplete resection vs biopsy) が OS に関係する独立した予後因子であることが確認された。

もう一つは、スウェーデン、ノルウェーなど北欧諸国を中心に行われた、60 歳以上の初発 GB を対象とする、標準放射線治療単独 (60 Gy/30 分割) vs 短期放射線治療単独 (34 Gy/10 分割) vs TMZ 単独 (200 mg/m², day 1~5, 28-day cycle, 6 コース) の第 3 相ランダム化比較試験である (Nordic Clinical Brain Tumour Study Group)¹⁷⁾。試験開始時すでに、標準照射を避け短期照射を行うのが一般的であったため、一部の施設には、短期照射単独と TMZ 単独の 2 群への割り付けが許容された。342 例が登録され、うち 291 例は 3 群に割り付けられ、51 例は 2 群に割り付けられた。放射線治療をプロトコール通りに完遂できたのは、標準照射群では 72% であったが、短期照射群では 95% であった。TMZ 群では全 6 コースを終了したのは 34%、投与コース数中央値は 4 コースであった。全体の解析では、TMZ 群は標準照射群に比べ有意に OS が延長していたが (OS: 標準照射 6.0 m vs TMZ 8.3 m, HR 0.70, 95%CI 0.52~0.93, $p=0.01$)、短期照射群と標準照射群では有意差は認めなかった (短期照射 7.5 m, HR 0.85, 95%CI 0.64~1.12, $p=0.24$)。年齢別でみると、60~70 歳では、3 治療群の間に有意差は認めなかった (OS: 標準照射 7.6 m vs 短期照射 8.8 m vs TMZ 7.9 m) が、70 歳以上では、TMZ 群あるいは短期照射群で、標準照射群よりも OS が延長して

いた [OS: 標準照射 5.2 m (HR 1.0) vs 短期照射 7.0 m (HR 0.59, 95%CI 0.37~0.93, $p=0.02$) vs TMZ 9.0 m (HR 0.35, 95%CI 0.21~0.56, $p<0.0001$)]。TMZ 群と短期照射群の比較では、全体でも年齢群別でも有意差を認めなかった。MGMT プロモーターメチル化は、評価可能 203 例中 91 例 (45%) で認められた。TMZ 治療群では、メチル化のある腫瘍がない腫瘍に比べ、OS が有意に良好であった (OS: TMZ メチル 9.7 m vs TMZ 非メチル 6.8 m, HR 0.56, 95%CI 0.34~0.93, $p=0.02$, Fig. 7)。放射線治療群 (標準照射+短期照射) では、メチル化の有無による OS の差は認められなかった (OS: 放射線メチル 8.2 m vs 放射線非メチル 7.0 m, HR 0.97, $p=0.81$, Fig. 7)。EORTC QLQ-30 による QOL 評価では、総じて TMZ 群のほうが RT 群よりも良好であった。

2 つの第 3 相臨床試験はほぼ一致した結果を示し、高齢者 GB に対して、TMZ 単独治療は放射線単独治療に劣らないこと、70 歳以上の GB に対しては、TMZ 単独治療あるいは短期放射線照射が標準照射に優ること、高齢者 GB において、TMZ の効果は MGMT メチル化により予測されること (predictive factor) が示された。70 歳以上の高齢者 GB に対しては、現時点の標準治療は、短期放射線照射 (40 Gy/15 分割や 34 Gy/10 分割) と考える専門家が多い。さらに MGMT メチル化の有無を考慮するのが望ましく、現時点で推奨される治療法は、以下のようを考える。

〈70 歳以上 GB〉

MGMT メチル化あり→TMZ 単独、または短期照射/TMZ 併用療法

MGMT メチル化なし (または不明)→短期照射単独、または短期照射/TMZ 併用療法

EORTC, NCIC による、65 歳以上の GB を対象とする、短期照射 vs 短期照射/TMZ の結果が待たれる (EORTC26062/NCIC-CE6)。

おわりに

BCNU 徐放剤や BEV などの新規薬剤は、骨髄抑制が用量規定因子である従来の内服あるいは注射の抗癌剤とは異なる特徴を有し、各薬剤の効果や関連有害事象を熟知して使用することが重要である。一方、特に BEV に関しては、本邦は世界で初めて初発腫瘍に対して認可された国であり、初発悪性神経膠腫に対する可能性を探索することは、世界の中での役割とも考える。

また、anaplastic oligodendroglioma における 1p19q 共欠失、elderly glioblastoma における MGMT のように、

腫瘍型によっては遺伝子診断に基づく個別化治療が必須となりつつある。治療方針決定のためには遺伝子診断が必要不可欠な状況となっていることを認識し、そのような体制の普及が急務である。

TAKE HOME MESSAGES

BCNU wafer

a) 再発および初発 malignant glioma に対して、摘出後切除面に BCNU wafer を留置することにより生存期間が延長した（ここで初発時の治療アームは、放射線 vs BCNU wafer+放射線である）。

b) 特に 90%以上の摘出が行われた症例群で BCNU wafer 留置による生存期間の延長が認められた（部分摘出例では認められない）。

c) BCNU wafer 留置に関係する有害事象として、炎症反応（および浮腫）と感染に注意する。薬剤浸達距離と反応性浮腫の可能性などを考慮すると、切除不十分例に留置することは原則として避けるべきである。

Bevacizumab

a) 再発 GB の大部分が BEV 治療により縮小（造影領域）し、BEV 単独治療による 6 m-PFS は 42.6%，奏効率（CR/PR）は 28.2%，response の持続期間は 5.6 m，PFS 中央値は 4.2 m である。

b) 初発 GB に対し、Stupp プロトコールに BEV を併用することで PFS は約 3~4 カ月延長される。しかし OS は延長されない（初発 GB に対する現時点での標準治療は放射線/TMZ 併用療法+TMZ）。

c) BEV 関連の有害事象として出血、動静脈血栓塞栓症、創傷治癒不全、血栓性微小血管症、高血圧などに注意する。

d) BEV による治療中は抗腫瘍効果を伴わない造影領域や浮腫の減少（pseudoresponse）の可能性に留意し、非造影領域の明らかな増悪や神経所見の増悪があれば、腫瘍の進展を考える。

Anaplastic oligodendroglioma

a) Grade III oligo 系腫瘍において、1p19q 共欠失のある腫瘍の患者は、非共欠失に比べ、治療法にかかわらず PFS も OS も良好である（prognostic factor）。

b) 1p19q 共欠失のある grade III oligo 系腫瘍においては、初期治療で PCV を入れることにより、PFS だけでなく OS も有意に改善され、放射線+PCV（あるいは PCV+放射線）がきわめて有効な治療法である（現時点での標準治療）。

c) Grade III oligo 系腫瘍において、初期治療における

PCV 追加効果（生存期間延長効果）は 1p19q 共欠失の有無により予測される（predictive factor）。

Elderly glioblastoma

a) 高齢者 GB に対して、TMZ 単独治療は放射線単独治療に劣らず、治療選択肢である（ただし MGMT メチル化の有無を調べずして行うべきではない）。

b) 70 歳以上の GB に対しては、TMZ 単独治療あるいは短期放射線照射（34 Gy/10 分割あるいは 40 Gy/15 分割など）が標準照射（60 Gy/30 分割）に優る。

c) 高齢者 GB において、TMZ の効果は MGMT メチル化により予測され（predictive factor）、メチル化の検索は、治療方針の選択に有用である。

謝 辞

長年にわたり、終始ご指導ご協力いただいております慶應義塾大学医学部脳神経外科 吉田一成教授と藤田保健衛生大学医学部脳神経外科 廣瀬雄一教授に心より感謝いたします。

文 献

- 1) Batchelor TT, Mulholland P, Neyns B, Nabors LB, Campone M, Wick A, Mason W, Mikkelsen T, Phuphanich S, Ashby LS, Degroot J, Gattamaneni R, Cher L, Rosenthal M, Payer F, Jürgensmeier JM, Jain RK, Sorensen AG, Xu J, Liu Q, van den Bent M: Phase III randomized trial comparing the efficacy of cediranib as monotherapy, and in combination with lomustine, versus lomustine alone in patients with recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 31: 3212-3218, 2013.
- 2) Brandsma D, van den Bent MJ: Pseudoprogression and pseudoresponse in the treatment of gliomas. *Curr Opin Neurol* 22: 633-638, 2009.
- 3) Brem H, Piantadosi S, Burger PC, Walker M, Selker R, Vick NA, Black K, Sisti M, Brem S, Mohr G, Muller P, Morawetz R, Schold SC: Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer-brain Tumor Treatment Group. *Lancet* 345: 1008-1012, 1995.
- 4) Cairncross G, Berkey B, Shaw E, Jenkins R, Scheithauer B, Brachman D, Buckner J, Fink K, Souhami L, Laperriere N, Mehta M, Curran W: Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Inter-group Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol* 24: 2707-2714, 2006.
- 5) Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, Fink K, Souhami L, Laperriere N, Curran W, Mehta M: Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 31: 337-343, 2013.
- 6) Cairncross JG, Wang M, Jenkins RB, Shaw EG, Giannini C, Brachman DG, Buckner JC, Fink KL, Souhami L, Laperriere NJ, Huse JT, Mehta MP, Curran WJ Jr: Benefit from procarbazine, lomustine, and vincristine in oligodendroglial tumors is associated with mutation of IDH. *J Clin*

Oncol 32: 783–790, 2014.

- 7) Chaichana KL, Zaidi H, Pendleton C, McGirt MJ, Grossman R, Weingart JD, Olivi A, Quiñones-Hinojosa A, Brem H: The efficacy of carmustine wafers for older patients with glioblastoma multiforme: prolonging survival. *Neurol Res* 33: 759–764, 2011.
- 8) Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, Carpentier AF, Hoang-Xuan K, Kavan P, Cernea D, Brandes AA, Hilton M, Abrey L, Cloughesy T: Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 370: 709–722, 2014.
- 9) Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, Yung WK, Paleologos N, Nicholas MK, Jensen R, Vredenburgh J, Huang J, Zheng M, Cloughesy T: Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 27: 4733–4740, 2009.
- 10) Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, Colman H, Chakravarti A, Pugh S, Won M, Jeraj R, Brown PD, Jaeckle KA, Schiff D, Stieber VW, Brachman DG, Werner-Wasik M, Tremont-Lukats IW, Sulman EP, Aldape KD, Curran WJ Jr, Mehta MP: A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 370: 699–708, 2014.
- 11) Gutenberg A, Lumenta CB, Braunsdorf WE, Sabel M, Mehdorn HM, Westphal M, Giese A: The combination of carmustine wafers and temozolomide for the treatment of malignant gliomas. A comprehensive review of the rationale and clinical experience. *J Neurooncol* 113: 163–174, 2013.
- 12) Herrlinger U, Schaefer N, Steinbach JP, Weyerbrock A, Hau P, Goldbrunner R, Friedrich F, Stockhammer F, Ringel F, Braun C, Kohnen R, Leutgeb B, Belka C, Urbach H, Stummer W, Glas M: Bevacizumab, irinotecan, and radiotherapy versus standard temozolomide and radiotherapy in newly diagnosed, MGMT-nonmethylated glioblastoma patients: First results from the randomized multicenter GLARIUS trial. *J Clin Oncol* 31: (suppl; abstr LBA2000) 2013.
- 13) Johnson BE, Mazon T, Hong C, Barnes M, Aihara K, McLean CY, Fouse SD, Yamamoto S, Ueda H, Tatsuno K, Asthana S, Jalbert LE, Nelson SJ, Bollen AW, Gustafson WC, Charron E, Weiss WA, Smirnov IV, Song JS, Olshen AB, Cha S, Zhao Y, Moore RA, Mungall AJ, Jones SJ, Hirst M, Marra MA, Saito N, Aburatani H, Mukasa A, Berger MS, Chang SM, Taylor BS, Costello JF: Mutational analysis reveals the origin and therapy-driven evolution of recurrent glioma. *Science* 343: 189–193, 2014.
- 14) Lassman AB, Iwamoto FM, Cloughesy TF, Aldape KD, Rivera AL, Eichler AF, Louis DN, Paleologos NA, Fisher BJ, Ashby LS, Cairncross JG, Roldán GB, Wen PY, Ligon KL, Schiff D, Robins HI, Rocque BG, Chamberlain MC, Mason WP, Weaver SA, Green RM, Kamar FG, Abrey LE, DeAngelis LM, Jhanwar SC, Rosenblum MK, Panageas KS: International retrospective study of over 1000 adults with anaplastic oligodendroglial tumors. *Neuro Oncol* 13: 649–659, 2011.
- 15) Lin SH, Kleinberg LR: Carmustine wafers: localized delivery of chemotherapeutic agents in CNS malignancies. *Expert Rev Anticancer Ther* 8: 343–359, 2008.
- 16) Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC Jr, Cairncross JG: Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* 8: 1277–1280, 1990.
- 17) Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, Abacioglu U, Tavelin B, Lhermitte B, Hegi ME, Rosell J, Henriksson R: Nordic Clinical Brain Tumour Study Group (NCBTSG): Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13: 916–926, 2012.
- 18) Roa W, Brasher PM, Bauman G, Anthes M, Bruera E, Chan A, Fisher B, Fulton D, Gulavita S, Hao C, Husain S, Murtha A, Petruk K, Stewart D, Tai P, Urtasun R, Cairncross JG, Forsyth P: Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 22: 1583–1588, 2004.
- 19) Stummer W, van den Bent MJ, Westphal M: Cytoreductive surgery of glioblastoma as the key to successful adjuvant therapies: new arguments in an old discussion. *Acta Neurochir (Wien)* 153: 1211–1218, 2011.
- 20) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 987–996, 2005.
- 21) Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, Ludwin SK, Allgeier A, Fisher B, Belanger K, Hau P, Brandes AA, Gijtenbeek J, Marosi C, Vecht CJ, Mokhtari K, Wesseling P, Villa S, Eisenhauer E, Gorlia T, Weller M, Lacombe D, Cairncross JG, Mirimanoff RO: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group: Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 10: 459–466, 2009.
- 22) Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AME, Beerepoot LV, Hanse M, Honkoop JBA, Boerman D, De Vos FYFL, Jansen RL, van den Berkmoortel FWPJ, Brandsma D, Enting R, Kros J, Bromberg J, van Heuvel I, Smits M, van der Holt R, Vernhoat R, van der Bent M: A randomized phase II study of bevacizumab versus bevacizumab plus lomustine versus lomustine single agent in recurrent glioblastoma: The Dutch BELOB study. *J Clin Oncol* 31: (suppl; abstr 2001) 2013.
- 23) van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, Sanson M, Taphoorn MJ, Bernsen HJ, Frenay M, Tijssen CC, Grisold W, Sips L, Haaxma-Reiche H, Kros JM, van Kouwenhoven MC, Vecht CJ, Allgeier A, Lacombe D, Gorlia T: Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol* 24: 2715–2722, 2006.

- 24) van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, Kros JM, Kouwenhoven MC, Delattre JY, Bernsen HJ, Frenay M, Tijssen CC, Grisold W, Sipos L, Enting RH, French PJ, Dinjens WN, Vecht CJ, Allgeier A, Lacombe D, Gorlia T, Hoang-Xuan K: Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol* **31**: 344-350, 2013.
- 25) Villano JL, Wen PY, Lee EQ, Nayak L, Reardon DA, Rosenfeld MR: PCV for anaplastic oligodendrogliomas: back to the future or a step backwards? A point/counterpoint discussion. *J Neurooncol* **113**: 143-147, 2013.
- 26) Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, Degroot J, Wick W, Gilbert MR, Lassman AB, Tsien C, Mikkelsen T, Wong ET, Chamberlain MC, Stupp R, Lamborn KR, Vogelbaum MA, van den Bent MJ, Chang SM: Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol* **28**: 1963-1972, 2010.
- 27) Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P, Olivares R, Warnke PC, Whittle IR, Jääskeläinen J, Ram Z: A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro Oncol* **5**: 79-88, 2003.
- 28) Westphal M, Ram Z, Riddle V, Hilt D, Bortey E; Executive Committee of the Gliadel Study Group: Gliadel wafer in initial surgery for malignant glioma: long-term follow-up of a multicenter controlled trial. *Acta Neurochir (Wien)* **148**: 269-275, 2006.
- 29) Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, Nikkhah G, Papsdorf K, Steinbach JP, Sabel M, Combs SE, Vesper J, Braun C, Meixensberger J, Ketter R, Mayer-Steinacker R, Reifenberger G, Weller M; NOA-08 Study Group of Neuro-oncology Working Group (NOA) of German Cancer Society: Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* **13**: 707-715, 2012.

要 旨

グリオーマに対する化学療法 —最新のエビデンスを中心に—

佐々木 光

BCNU 徐放剤とベバシズマブ (BEV) について、これまでの知見と薬剤の特徴について概説し、また退形成性乏突起膠腫と高齢者膠芽腫における最新のエビデンスを紹介する。

BCNU 徐放剤の留置により、再発ならびに初発悪性神経膠腫患者の生存期間が延長した。再発膠芽腫の 80%以上が BEV により造影領域の縮小を示した。初発膠芽腫に対して放射線/テモゾロミド (TMZ) 併用療法に BEV を併用することにより、無増悪生存期間は延長されたが、全生存期間は延長されなかった。1p19q 共欠失を持つ退形成性乏突起膠腫に対して、初回治療に化学療法を入れることにより生存期間が延長された。高齢者膠芽腫において、MGMT メチル化の有無により TMZ の効果が予測された。

BCNU 徐放剤や BEV を有効活用するうえでは、治療効果や副作用を含め各薬剤の特徴を十分に理解することが重要である。また、臨床試験結果に基づく適切な治療のために、1p19q 共欠失、MGMT など分子マーカーの日常的な検索が必要である。

—脳外誌 23: 547-558, 2014—