分子遺伝学的診断に基づく髄芽腫の治療法選択

金村 米博¹⁾²⁾

1) 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター臨床研究センター先進医療研究開発部再生医療研究室, 2) 同 脳神経外科

Therapeutic Strategies for Medulloblastoma based on its Molecular and Genetic Diagnosis

Yonehiro Kanemura, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾

1) Division of Regenerative Medicine, Institute for Clinical Research, Osaka National Hospital, National Hospital Organization, 2) Department of Neurosurgery, Osaka National Hospital

Current treatment protocols for medulloblastomas stratify patients into high and average risk groups according to their age, metastatic status, and the presence of residual tumor after resection. Recent intensive genomic and molecular biological analyses of medulloblastomas have revealed that they can be classified into at least four core subgroups, WNT, SHH, Group 3, and Group 4, based on differences in their cytogenetics, mutational spectra, and gene expression signatures, as well as in their clinical phenotypes and outcomes. This four-subgroup system for medulloblastomas will become a useful prognostic marker, and, in combination with metastatic and other characteristics, will lead to improved diagnosis and risk stratification systems. Novel treatments are already being designed and developed according to the molecular and clinical properties of each subgroup. The molecular and genetic diagnosis of medulloblastomas will be integrated into their clinical diagnosis, and will contribute to the development of therapeutic strategies for these tumors.

(Received January 20, 2016; accepted February 9, 2016)

Key words : medulloblastoma, molecular subgroup, therapeutic strategy**Jpn J Neurosurg (Tokyo) 25 : 307-314, 2016**

はじめに

髄芽腫 (medulloblastoma) は小児に好発し、小脳虫部を中心に発生して第四脳室および両側小脳半球に浸潤性に増殖し、髄液播種を起こしやすい特性を有する WHO grade IV に分類される未分化悪性腫瘍である。近年の分子遺伝学的研究の成果により、髄芽腫には分子遺伝学的特徴が異なる複数の亜群が存在することが明らかになり、基本となる 4 分子亜群分類 (WNT, SHH, Group 3,

Group 4) の国際的コンセンサスが形成された¹⁴⁾²²⁾。この新たな分子亜群分類は、それ自体が新規の予後予測因子になり得ると同時に、転移 (播種) 状態、体細胞コピー数異常 (copy number alterations: CNAs)、一塩基変異 (single nucleotide variants: SNVs) 等と組み合わせて用いることで、より詳細な新しいリスク層別化が可能になることが報告されており¹⁶⁾²⁰⁾、今後は分子亜群分類を核とした分子遺伝学的診断が髄芽腫の臨床診断に組み込まれ、将来の治療法選択に応用されると予測される。そこ

連絡先: 金村米博, 〒540-0006 大阪市中央区法円坂 2-1-14 国立病院機構大阪医療センター臨床研究センター先進医療研究開発部再生医療研究室

Address reprint requests to: Yonehiro Kanemura, M.D., Ph.D., Division of Regenerative Medicine, Institute for Clinical Research, Osaka National Hospital, National Hospital Organization, 2-1-14 Hoenzaka, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 540-0006, Japan

Table 1 Current clinical risk stratification system for patients with medulloblastoma (Reference 23)

<u>High-risk medulloblastoma</u>	
1.	Infant (<3 years)
2.	Metastatic disease based on CSF cytology or neuro-imaging (M1-M4)
3.	Gross residual disease (more than 1.5 cm ² after surgery)
<u>Average-risk medulloblastoma</u>	
1.	Older than 3 years of age
2.	Non-metastatic disease (M0)
3.	Totally or near totally resected tumors (<1.5 cm ² of residual tumor post-operation)

Table 2 Current standard treatments for medulloblastoma

Risk	Protocol	Recruit-ment	Radiation therapy			Chemotherapy (CT)	5-y EFS (%)	5-y survival (%)	Refer-ences
			CSI (Gy)	PF boost (Gy)	Total dose to tumor bed (Gy)				
High risk	POG9031	1990-1996	35.2 (M0/M1)	18 (M0/M1)	53.2 (M0/M1)	CT1 (pre-RT CDDP/VP-16×7 weeks) + VCR/CPA×24 weeks	66±4.5	73.1±4.2	21
			40 (M2/M3)	14.4 (M2/M3)	54.4 (M2/M3)	RT1 (post-RT CDDP/VP-16×7 weeks) + VCR/CPA×24 weeks	70±4.4	76.1±4.1	
	SJMB96	1996-2003	36 (M0/M1)		55.8 (Target volume 2 cm)	Topotecan treatment (before XRT)×6 weeks High-dose CT (CDDP/VCR/CPA)×4 cycles + stem cell rescue	70 (95% CI : 55-85)	70 (95% CI : 54-84)	4
			39.6 (M2/M3)						
	SJMB03	2003-2013	36 (M0/M1)		55.8 (Target volume 1 cm)	High-dose CT (CDDP/VCR/CPA)×4 cycles + stem cell rescue	Ongoing	Ongoing	6
			39.6 (M2/M3)						
Average risk	CCG9961	1996-2000	23.4	32.4	55.8	Regimen A (CDDP/CCNU/VCR×8 cycles) Regimen B (CDDP/VCR/CPA×8 cycles)	82±2.8	87±2.6	15
	SJMB96	1996-2003	23.4	36	55.8 (Target volume 2 cm)	High-dose CT (CDDP/VCR/CPA)×4 cycles + stem cell rescue	80±3.1 (95% CI : 73-93)	85±2.8 (95% CI : 75-94)	4
	SJMB03	2003-2013	23.4	36	55.8 (Target volume 1 cm)	High-dose CT (CDDP/VCR/CPA)×4 cycles + stem cell rescue	Ongoing	Ongoing	6

CSI : craniospinal irradiation, PF : posterior fossa, CDDP : cisplatin, VP-16 : etoposide, VCR : vincristine, CPA : cyclophosphamide, CCNU : lomustine, M0-4 : Chang stage, EFS : event-free survival, CI : confidence interval

で本稿では、髄芽腫の分子遺伝学的診断を概説し、今後の治療法選択への応用の方向性に関して考察する。

髄芽腫の標準治療

現在、髄芽腫の治療は、年齢、転移（播種）状態、術後残存腫瘍量から、臨床的に高リスク群と標準リスク群とに大別し²³⁾ (Table 1), 各リスク群の標準治療法が開発されてきた (Table 2). 標準リスク群の治療法は、23.4 Gy の全脳全脊髄照射 (craniospinal irradiation : CSI) に総線量で 55.8 Gy まで後頭蓋窩ブースト照射を追加する放射線療法に、シスプラチンを含む多剤併用化学療法を組み合わせた Packer ら¹⁵⁾ のプロトコル (CCG9961) が代表的なものであり、その治療成績は 5 年無事象生存率および 5 年生存率がともに 80% を超えている (Table 2). ま

た、St. Jude Children's Research Hospital が中心となって開発した、幹細胞移植を併用した大量化学療法を組み入れた SJMB96 プロトコルにおいても、同様に 5 年無事象生存率および 5 年生存率はともに 80% を超えている⁴⁾. 後継となる SJMB03 プロトコルでは、標的体積 (target volume) を狭くして放射線照射野をより絞り込んだ治療法での有効性が検証されている⁶⁾. 一方、高リスク群の治療法としては、Pediatric Oncology Group (POG) による POG9031²¹⁾ プロトコルおよび SJMB96 プロトコルにおいて、ともに 5 年生存率は 70% 程度の成績が報告されている (Table 2). 現在、これらのプロトコルが高リスク群および標準リスク群の標準治療になっており、従来までの成績と比較して髄芽腫の予後は改善しているが、予後不良の患者も存在し、いまだに十分なのではない。

髄芽腫の分子亜群の分子遺伝学的特徴

WNT 髄芽腫は、児童（4～17歳）を中心に発生し、乳幼児（3歳以下）にはまれで、診断時に転移を認める割合は低く、予後が非常に良好な亜群である（Table 3）¹⁴⁾¹⁶⁾²⁰⁾²²⁾。約90%の症例でβ-カテニン（*CTNNB1*）の遺伝子変異を認め、そのほかに monosomy 6 が高頻度に認められる。TP53 変異が約16%に認められるが、体細胞変異のみであり、予後との関連性はみられない²⁴⁾。

SHH 髄芽腫は、予後は中間的な亜群であり¹⁴⁾¹⁶⁾²⁰⁾²²⁾、患者年齢、転移、TP53 変異²⁴⁾、telomerase reverse transcriptase プロモータ変異¹⁸⁾、体細胞コピー数異常等と予後との関連性が報告されている（Table 3）¹⁴⁾¹⁶⁾²⁰⁾²²⁾。

Group 3 髄芽腫は、診断時に約50%近くの症例で転移病巣を認め、臨床的に最も予後不良な亜群である¹⁴⁾¹⁶⁾²⁰⁾²²⁾。予後不良因子として、転移、17p 欠失、17q 増加、isochromosome 17q、MYC 増幅、予後良好因子として、1q 増加、8q 欠失が報告されている（Table 3）²⁰⁾。

Group 4 髄芽腫は小児に好発し、最も頻度の高い亜群で予後は中間である¹⁴⁾¹⁶⁾²⁰⁾²²⁾。乳幼児は予後不良で、chr11 欠失、10p 欠失、全 chr17 増加を有する症例の予後は良好と報告されている¹⁴⁾²⁰⁾²²⁾（Table 3）。一方、転移は予後不良因子であるがSHHおよびGroup 3髄芽腫と比較してその影響は小さい²⁰⁾。

各分子亜群は、転移（播種）状態、CNAs、SNVsの特徴を用いてさらに低リスク群、標準リスク群、高リスク群に細分可能であることが示され、分子亜群分類、転移形式に、分子遺伝学的指標（CNAs、SNVs）を加えた評価で各腫瘍のリスク層別化が可能であると報告されている¹⁶⁾²⁰⁾（Table 3）。今後、4分子亜群分類を核にしたリスク分類の標準化がなされ、治療法の最適化に応用されると予測される。

分子亜群分類に基づく髄芽腫の治療戦略

① WNT 髄芽腫

転移が大きなりリスク上昇因子とならず、現在の標準治療において、その生命予後は非常に良好な亜群である¹⁴⁾¹⁶⁾²⁰⁾²²⁾。現行の標準治療の問題点として、治療に起因する長期的副作用を軽減させて神経機能予後を改善させる必要性が議論されており、その対応策の1つとして、CSI量を減量したプロトコルの有用性を評価するための臨床試験（SJMB12, NCT01878617）が開始された（Table 4）⁵⁾。今後、治療強度の再検討・最適化が実施されると予測される。

② SHH 髄芽腫

TP53 の体細胞変異を有する症例は予後不良であると同時に、児童症例の場合、約56%において生殖細胞系列にもTP53変異が認められたと報告されている²⁴⁾。生殖細胞系列にTP53変異を有する場合は、髄芽腫以外に肉腫（軟部組織、骨）、閉経前乳癌、副腎皮質癌、脈絡叢腫瘍を合併する家族性腫瘍のLi-Fraumeni症候群の1症状として発症している可能性があり、遺伝カウンセリングの実施を検討すると同時に、治療法選択に関しても慎重な判断が求められる場合がある¹⁶⁾²⁴⁾。Li-Fraumeni症候群では、放射線照射で二次性悪性腫瘍を合併するリスクがあり、可能なかぎり放射線治療を回避するか最小限に止めるよう警告されている¹⁾。30歳までに二次性悪性腫瘍が発生する累積確率は約57%であり、特に最初の腫瘍発症が20歳未満であった症例ではそのリスクは大きく上昇すると報告されている⁷⁾¹⁰⁾。しかし一方で、腫瘍コントロールに放射線治療が必要と判断される場合は、二次性悪性腫瘍発症を注意したうえで、治療効果を優先して必要に応じて照射を実施することも推奨される⁹⁾。化学療法の実施にも同様の注意が必要であり、アルキル化薬やDNAトポイソメラーゼII阻害薬での治療後に二次性白血病や骨髄異形成の誘発の報告がある³⁾。

新規分子標的薬としてsonic hedgehog（SHH）シグナル経路のSmoothened（SMO）阻害剤の臨床試験が進行中である¹³⁾¹⁹⁾。SHHシグナル経路は、SHHが受容体のPatched-1（*PTCH1*）に結合することで、その下流のGタンパク質共役型膜貫通タンパク質のSMOに対する抑制が解除され、転写因子のGLIが活性化されて核内移行し、cyclin D等の下流標的遺伝子が活性化される⁸⁾（Fig. 1）。GLIはSUFU（suppressor of fused homolog）によって活性化が抑制される⁸⁾（Fig. 1）。SMO阻害剤は、SMOを抑制し、その下流のGLIの活性化を抑えてSHHシグナル経路の異常を抑制し、SHH髄芽腫を制御すると考えられている。

SHH髄芽腫においては、全体の87%でこれらSHHシグナル経路に関わる遺伝子に変異が認められ、*PTCH1*（遺伝子変異全体の51.7%）、*SUMO*（16.4%）、*SUFU*（8.6%）がその代表的なものであり、これらの遺伝子変異が相互排他的に同定されている¹¹⁾。年齢との関連性では、*PTCH1*変異はどの年齢においてもほぼ同じ割合で同定されたが、*SMO*変異は主に成人（18歳以上）、*SUFU*変異は乳幼児にて高頻度に同定されている（Fig. 1）¹¹⁾。一方、TP53変異は、児童において*PTCH1*変異と相互排他的に同定されたが、*GLI2*や*MYCN*増幅とは同時に認められることが多い。これら3つの遺伝子異常は乳幼児

Table 3 Molecular subgrouping and risk stratification for medulloblastomas (References 14, 16, 20, 22)

CONSENSUS		WNT	SHH	Group 3	Group 4
Subgroup distribution		10%	31%	19%	40%
Age distribution (infant : child : adult)		2 : 81 : 17	31.4 : 46.2 : 22.4	11 : 87 : 2	5 : 89 : 6
Gender ratio (male : female)		0.62 : 1	1.23 : 1	1.65 : 1	2.27 : 1
Metastasis at diagnosis		5–10%	15–20%	40–45%	35–40%
Prognosis	5-year OS	Very good (96.3%)	Intermediate (63.8%)	Poor (55.1%)	Intermediate (69%)
	Hazard ratio	1.0	19.1	27.6	14.2
Histology		Classic, very rarely LC/A	Classic > DN > LC/A > MBEN	Classic > LCA	Classic, rarely LC/A
Prognostic molecular markers					
Good	CNAs (loss) CNAs (gain) SNVs	6q		8q 1q	10p, 11 17
Poor	CNAs (loss) CNAs (gain) SNVs		TERT promoter 1p, 3p, 5q, 10q, 13q, 14q, 17p, 18, 20p <i>GLI2</i> , <i>MYCN</i> <i>TP53</i>	17p, isochromosome 17q 17q, <i>MYC</i>	 TERT promoter
Risk stratification by molecular subgroup, clinical biomarkers, and cytogenetic biomarkers					
Low risk	Shih, et al. ²⁰⁾	All	<i>GLI2</i> amplification (–), and 14q balanced, and M0	—	chr11 loss (+) or chr17 gain (+)
Standard risk	Pietsch, et al. ¹⁶⁾ Shih, et al. ²⁰⁾	Non-LCA, and M0 —	— <i>GLI2</i> amplification (–), and 14q balanced, and M2/3 or <i>GLI2</i> amplification (–), and 14q loss, and M0	<i>MYC</i> amplification (–), and iso 17q (–), and M0	chr11 loss (–), and chr17 gain (–), and M0
	Pietsch, et al. ¹⁶⁾	LCA, or M (+)	Non-infant, and TP53 wild, and M0	Non-LC/A, and M (–), and <i>MYC/MYCN</i> amplification (–)	Non-LC/A, and M (–), and <i>MYC/MYCN</i> amplification (–)
High risk	Shih, et al. ²⁰⁾	—	<i>GLI2</i> amplification (–), and 14q loss, and M2/3 or <i>GLI2</i> amplification (+)	<i>MYC</i> amplification (+) or iso 17q (+) or M2/3	chr11 loss (–), and chr17 gain (–), and M2/3
	Pietsch, et al. ¹⁶⁾	—	Non-infant, and TP53 wild, and M (+)	LC/A, or M (–), or <i>MYC/MYCN</i> amplification (–) or infant	LC/A, or M (–), or <i>MYC/MYCN</i> amplification (–)
Other	Pietsch, et al. ¹⁶⁾	—	<i>TP53</i> mutation (+), or infant →genetic counseling	—	—

OS : overall survival, DN : desmoplastic/nodular, LC/A : large-cell/anaplastic, MBEN : medulloblastoma with extensive nodularity, CNAs : copy number alterations, SNVs : single nucleotide variants, M : metastasis

Table 4 Clinical and molecular risk-directed therapy for newly diagnosed medulloblastoma (SJMB 12 protocol, NCT01878617)

WNT (Stratum W)

Stratum W1 : Low Risk [M0, GTR/NTR, classic histology, and monosomy 6]

Participants undergo reduced-dose craniospinal irradiation with boost to the primary tumor site once daily, 5 days a week for 6 weeks.

Six weeks after completion of radiotherapy, participants receive 1 cycle of chemotherapy (cisplatin, vincristine, and cyclophosphamide) once every 4 weeks for 4 cycles, in the absence of unacceptable toxicity.

Some participants will complete aerobic training and/or neurocognitive remediation.

Stratum W2 : Atypical [M0, and GTR/MTR]

Participants undergo standard dose craniospinal radiation with boost to the primary tumor site once daily, 5 days a week for 6 weeks.

Six weeks after completion of radiotherapy, participants receive 1 cycle of chemotherapy (cisplatin, vincristine, and cyclophosphamide) once every 4 weeks for 4 cycles, in the absence of unacceptable toxicity.

Some participants will complete aerobic training and/or neurocognitive remediation.

Stratum W3 : High Risk [M+, and/or no GTR/NTR, and/or *MYC/MYCN* amplification]

Participants undergo high-dose craniospinal radiation with boost to the primary tumor site once daily, 5 days a week for 6 weeks.

Six weeks after completion of radiotherapy, participants receive 1 cycle of chemotherapy (cisplatin, vincristine, and cyclophosphamide) once every 4 weeks for 4 cycles, in the absence of unacceptable toxicity.

Some participants will complete aerobic training and/or neurocognitive remediation.

SHH (Stratum S)

Stratum S1 : Standard Risk [M0, and GTR/NTR]

Participants undergo standard dose craniospinal radiation with boost to the primary tumor site once daily, 5 days a week for 6 weeks.

Six weeks after completion of radiotherapy, participants receive 1 cycle of chemotherapy (cisplatin, vincristine, and cyclophosphamide) once every 4 weeks for 4 cycles, in the absence of unacceptable toxicity.

After completion of 4 cycles of chemotherapy, participants will receive maintenance chemotherapy with vismodegib.

Some participants will complete aerobic training and/or neurocognitive remediation.

Stratum S2 : High Risk [M+, and/or no GTR/NTR, and/or *MYC/MYCN* amplification]

Participants undergo high-dose craniospinal radiation with boost to the primary tumor site once daily, 5 days a week for 6 weeks.

Six weeks after completion of radiotherapy, participants receive 1 cycle of chemotherapy (cisplatin, vincristine, and cyclophosphamide) once every 4 weeks for 4 cycles, in the absence of unacceptable toxicity.

After completion of 4 cycles of chemotherapy, participants will receive maintenance chemotherapy with vismodegib.

Some participants will complete aerobic training and/or neurocognitive remediation.

Non-WNT/non-SHH (Stratum N)

Stratum N1 : Standard Risk [M0, and GTR/NTR]

Participants undergo standard-dose craniospinal radiation with boost to the primary tumor site once daily, 5 days a week for 6 weeks.

Six weeks after completion of radiotherapy, participants receive 1 cycle of chemotherapy (cisplatin, vincristine, and cyclophosphamide) once every 4 weeks for 4 cycles, in the absence of unacceptable toxicity.

Some participants will complete aerobic training and/or neurocognitive remediation.

Stratum N2 : Intermediate Risk [M0, and GTR/NTR, either LC/A histology or *MYC/MYCN* gain]

Participants undergo standard dose craniospinal radiation with boost to the primary tumor site once daily, 5 days a week for 6 weeks.

Six weeks after completion of radiotherapy, participants receive standard chemotherapy (cisplatin, vincristine, and cyclophosphamide) for 4 cycles intermixed with an additional 3 cycles of chemotherapy with pemetrexed and gemcitabine, in the absence of unacceptable toxicity.

Some participants will complete aerobic training and/or neurocognitive remediation.

Stratum N3 : High Risk [M+, and/or no GTR/NTR, and/or *MYC/MYCN* amplification]

Participants undergo high-dose craniospinal radiation with boost to the primary tumor site once daily, 5 days a week for 6 weeks.

Six weeks after completion of radiotherapy, participants receive standard chemotherapy (cisplatin, vincristine, and cyclophosphamide) for 4 cycles intermixed with an additional 3 cycles of chemotherapy with pemetrexed and gemcitabine, in the absence of unacceptable toxicity.

Some participants will complete aerobic training and/or neurocognitive remediation

GTR : gross-total resection, NTR : near-total resection, M : metastasis, LC/A : large-cell/anaplastic

SHH pathway mutations of SHH-MB

Genes	Infant (≤3 years old)	Child (4-17 years old)	Adult (≥18 years old)
<i>PTCH1</i> (%)	42	36.4	54
<i>SMO</i> (%)	8	0	30
<i>SUFU</i> (%)	32	3	2
<i>TP53</i> (%)	0	48.5	0
<i>GLI2</i> amp (%)	0	30.3	0
<i>MYCN</i> amp (%)	4	42.4	2
Potential SMO inhibitor response			
Yes (%)	52	42	82
No (%)	36	45	4

Fig. 1 Molecular network of the sonic hedgehog (SHH) signaling pathway and SHH pathway mutations in SHH medulloblastomas (References 11 and 13)

Dysregulated SHH signaling is implicated in SHH medulloblastomas. Several small molecule inhibitors of Smoothened (SMO) have been developed for clinical use.

や成人にはいずれもまれにしか同定されない¹¹⁾。SMO 阻害剤の反応性と遺伝子変異との関連性に関して、SMO 阻害剤の効果が期待されない SMO 以降の下流部分の異常 (*SUFU* 変異, *GLI2* 増幅, *MYCN* 増幅) を認める症例が乳幼児や学童症例に多いと報告されている (Fig. 1)¹¹⁾。これらの年齢層の症例に対しては、SMO 阻害剤の適応の有無は事前に十分な検討が必要であり、そのためには他の癌種で使用される分子標的薬と同様に、高い治療反応性が期待される遺伝子変異を有する症例を適切に選択するための分子遺伝学的診断法の導入とその標準化が、今後の SMO 阻害薬の実用化には重要になると予測される。

③ Group 3 髄芽腫

現在の標準治療は、Group 3 髄芽腫の治療としては十分ではなく、より有効な治療法開発が今後の大きな研究課題の1つと考えられる。基礎研究レベルの報告として、各分子亜群の髄芽腫における遺伝子発現プロファイルと Connectivity Map データベースを活用して、抗腫瘍効果が期待される候補化合物を選定した結果、cyclin 依存性キナーゼの1種の alsterpaullone が、Group 3 髄芽腫モデル細胞に対して *MYC* および細胞周期関連遺伝子を抑制し、in vivo で抗腫瘍効果を有することが報告されている²⁾。今後、Group 3 髄芽腫の分子遺伝学的特性に対応した新規治療薬の開発が望まれる。

④ Group 4 髄芽腫

Hospital for Sick Children (カナダ) で手術、放射線療法、化学療法を受けた標準リスク群 (CCG9961 regimen A, ACNS0331, もしくは SJMB03 プロトコルで治療)、高リスク群 (POG9631, POG9031, あるいは SJMB03 プロトコルで治療) の合計 92 症例 (3~17 歳) の後方視的研究での報告では、Group 4 髄芽腫の 5 年無増悪生存率は全体で 0.887 (95% CI: 0.727~0.956)、標準リスク群に限定すると 0.959 (95% CI: 0.744~0.994) と過去の報告よりも改善しており、WNT 髄芽腫に匹敵して良好であり、Group 4 髄芽腫は放射線療法の効果が最も得られている亜群であると考察されている¹⁷⁾。標準リスク群の Group 4 髄芽腫は、現在の標準治療の恩恵を最も受けている亜群であることが示唆され、WNT 髄芽腫と同様に、将来的には治療強度の再検討・最適化が必要となり得る集団と予測される。一方で、Group 4 髄芽腫にも予後不良な集団が存在し、Group 3 髄芽腫同様に、分子遺伝学的研究成果を活用して、新規治療法の開発が求められる部分である。

まとめ

新 WHO 脳腫瘍組織分類では、従来の組織学的分類に加えて、WHO grade, 分子遺伝学的情報を組み込んだ統合的診断 (integrated diagnosis) の手法の導入が検討されており、髄芽腫の診断には分子亜群分類も組み込む方向

で議論が進められている¹²⁾。分子遺伝学的診断は、今後の髄芽腫の治療法選択に重要な診断法になり、いまだに完治が困難な難治癌である髄芽腫の診療水準のさらなる向上と予後改善に大きく貢献すると考えられる。

本論文の主旨は第35回日本脳神経外科コンgres総会(横浜)で発表した。

著者の利益相反開示

著者は本論文の発表に関連する利益相反はない。

文 献

- 1) Evans DG, Birch JM, Ramsden RT, Sharif S, Baser ME : Malignant transformation and new primary tumours after therapeutic radiation for benign disease : substantial risks in certain tumour prone syndromes. *J Med Genet* **43** : 289-294, 2006.
- 2) Faria CC, Agnihotri S, Mack SC, Golbourn BJ, Diaz RJ, Olsen S, Bryant M, Bebenek M, Wang X, Bertrand KC, Kushida M, Head R, Clark I, Dirks P, Smith CA, Taylor MD, Rutka JT : Identification of alsterpaullone as a novel small molecule inhibitor to target group 3 medulloblastoma. *Oncotarget* **6** : 21718-21729, 2015.
- 3) Felix CA, Hosler MR, Provisor D, Salhany K, Sexsmith EA, Slater DJ, Cheung NK, Winick NJ, Strauss EA, Heyn R, Lange BJ, Malkin D : The p53 gene in pediatric therapy-related leukemia and myelodysplasia. *Blood* **87** : 4376-4381, 1996.
- 4) Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, Kellie S, Kun LE, Merchant TE, Woo S, Wheeler G, Ahern V, Krasin MJ, Fouladi M, Broniscer A, Krance R, Hale GA, Stewart CF, Dauser R, Sanford RA, Fuller C, Lau C, Boyett JM, Wallace D, Gilbertson RJ : Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96) : long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol* **7** : 813-820, 2006.
- 5) Gottardo NG, Hansford JR, McGlade JP, Alvaro F, Ashley DM, Bailey S, Baker DL, Bourdeaut F, Cho YJ, Clay M, Clifford SC, Cohn RJ, Cole CH, Dallas PB, Downie P, Doz F, Ellison DW, Endersby R, Fisher PG, Hassall T, Heath JA, Hii HL, Jones DT, Junckerstorff R, Kellie S, Kool M, Kotecha RS, Lichter P, Laughton SJ, Lee S, McCowage G, Northcott PA, Olson JM, Packer RJ, Pfister SM, Pietsch T, Pizer B, Pomeroy SL, Remke M, Robinson GW, Rutkowski S, Schoep T, Shelat AA, Stewart CF, Sullivan M, Taylor MD, Wainwright B, Walwyn T, Weiss WA, Williamson D, Gajjar A : Medulloblastoma Down Under 2013 : a report from the third annual meeting of the International Medulloblastoma Working Group. *Acta Neuropathol* **127** : 189-201, 2014.
- 6) Green DM, Merchant TE, Billups CA, Stokes DC, Broniscer A, Bartels U, Chintagumpala M, Hassall TE, Gururangan S, McCowage GB, Heath JA, Cohn RJ, Fisher MJ, Srinivasan A, Robinson GW, Gajjar A : Pulmonary function after treatment for embryonal brain tumors on SJMB03 that included craniospinal irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **93** : 47-53, 2015.
- 7) Hisada M, Garber JE, Fung CY, Fraumeni JF Jr, Li FP : Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. *J Natl Cancer Inst* **90** : 606-611, 1998.
- 8) Huse JT, Holland EC : Targeting brain cancer : advances in the molecular pathology of malignant glioma and medulloblastoma. *Nat Rev Cancer* **10** : 319-331, 2010.
- 9) Kamihara J, Rana HQ, Garber JE : Germline TP53 mutations and the changing landscape of Li-Fraumeni syndrome. *Hum Mutat* **35** : 654-662, 2014.
- 10) Kleiner RA : Radiation-sensitive genetically susceptible pediatric sub-populations. *Pediatr Radiol* **39 Suppl 1** : S27-31, 2009.
- 11) Kool M, Jones DT, Jäger N, Northcott PA, Pugh TJ, Hovestadt V, Piro RM, Esparza LA, Markant SL, Remke M, Milde T, Bourdeaut F, Ryzhova M, Sturm D, Pfaff E, Stark S, Hutter S, Seker-Cin H, Johann P, Bender S, Schmidt C, Rausch T, Shih D, Reimand J, Sieber L, Wittmann A, Linke L, Witt H, Weber UD, Zapatka M, König R, Beroukhi R, Bergthold G, van Sluis P, Volckmann R, Koster J, Versteeg R, Schmidt S, Wolf S, Lawrenz C, Bartholomae CC, von Kalle C, Unterberg A, Herold-Mende C, Hofer S, Kulozik AE, von Deimling A, Scheurlen W, Felsberg J, Reifenberger G, Hasselblatt M, Crawford JR, Grant GA, Jabado N, Perry A, Cowdrey C, Croul S, Zadeh G, Korbel JO, Doz F, Delattre O, Bader GD, McCabe MG, Collins VP, Kieran MW, Cho YJ, Pomeroy SL, Witt O, Brors B, Taylor MD, Schüller U, Korshunov A, Eils R, Wechsler-Reya RJ, Lichter P, Pfister SM : ICGC PedBrain Tumor Project : Genome sequencing of SHH medulloblastoma predicts genotype-related response to smoothened inhibition. *Cancer Cell* **25** : 393-405, 2014.
- 12) Louis DN, Perry A, Burger P, Ellison DW, Reifenberger G, von Deimling A, Aldape K, Brat D, Collins VP, Eberhart C, Figarella-Branger D, Fuller GN, Giangaspero F, Giannini C, Hawkins C, Kleihues P, Korshunov A, Kros JM, Beatriz Lopes M, Ng HK, Ohgaki H, Paulus W, Pietsch T, Rosenblum M, Rushing E, Soylemezoglu F, Wiestler O, Wesseling P : International Society Of Neuropathology—Haarlem : International Society Of Neuropathology—Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. *Brain Pathol* **24** : 429-435, 2014.
- 13) Low JA, de Sauvage FJ : Clinical experience with Hedgehog pathway inhibitors. *J Clin Oncol* **28** : 5321-5326, 2010.
- 14) Northcott PA, Jones DT, Kool M, Robinson GW, Gilbertson RJ, Cho YJ, Pomeroy SL, Korshunov A, Lichter P, Taylor MD, Pfister SM : Medulloblastomics : the end of the beginning. *Nat Rev Cancer* **12** : 818-834, 2012.
- 15) Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, Rorke-Adams L, Burger PC, Robertson PL, Bayer L, LaFond D, Donahue BR, Marymont MH, Muraszko K, Langston J, Spoto R : Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol* **24** : 4202-4208, 2006.
- 16) Pietsch T, Schmidt R, Remke M, Korshunov A, Hovestadt V, Jones DT, Felsberg J, Kaulich K, Goschzik T, Kool M, Northcott PA, von Hoff K, von Bueren AO, Friedrich C, Mynarek M, Skladny H, Fleischhack G, Taylor MD, Cremer F, Lichter P, Faldum A, Reifenberger G, Rutkowski S, Pfister SM : Prognostic significance of clinical, histopathological, and molecular characteristics of medulloblastomas in the prospective HIT2000 multicenter clinical trial cohort. *Acta Neuropathol* **128** : 137-149, 2014.
- 17) Ramaswamy V, Remke M, Adamski J, Bartels U, Tabori U, Wang X, Huang A, Hawkins C, Mabbott D, Laperriere N, Taylor MD, Bouffet E : Medulloblastoma subgroup-specific

outcomes in irradiated children : who are the true high-risk patients? *Neuro Oncol* 18 : 291-297, 2016.

- 18) Remke M, Ramaswamy V, Peacock J, Shih DJ, Koelsche C, Northcott PA, Hill N, Cavalli FM, Kool M, Wang X, Mack SC, Barszczyk M, Morrissy AS, Wu X, Agnihotri S, Luu B, Jones DT, Garzia L, Dubuc AM, Zhukova N, Vanner R, Kros JM, French PJ, Van Meir EG, Vibhakkar R, Zitterbart K, Chan JA, Bognár L, Klekner A, Lach B, Jung S, Saad AG, Liau LM, Albrecht S, Zollo M, Cooper MK, Thompson RC, Delattre OO, Bourdeaut F, Doz FF, Garami M, Hauser P, Carlotti CG, Van Meter TE, Massimi L, Fuels D, Pomeroy SL, Kumabe T, Ra YS, Leonard JR, Elbabaa SK, Mora J, Rubin JB, Cho YJ, McLendon RE, Bigner DD, Eberhart CG, Fouladi M, Wechsler-Reya RJ, Faria CC, Croul SE, Huang A, Bouffet E, Hawkins CE, Dirks PB, Weiss WA, Schüller U, Pollack IF, Rutkowski S, Meyronet D, Jouvett A, Fèvre-Montange M, Jabado N, Perek-Polnik M, Grajkowska WA, Kim SK, Rutka JT, Malkin D, Tabori U, Pfister SM, Korshunov A, von Deimling A, Taylor MD : TERT promoter mutations are highly recurrent in SHH subgroup medulloblastoma. *Acta Neuropathol* 126 : 917-929, 2013.
- 19) Rudin CM, Hann CL, Laterra J, Yauch RL, Callahan CA, Fu L, Holcomb T, Stinson J, Gould SE, Coleman B, LoRusso PM, Von Hoff DD, de Sauvage FJ, Low JA : Treatment of medulloblastoma with hedgehog pathway inhibitor GDC-0449. *N Engl J Med* 361 : 1173-1178, 2009.
- 20) Shih DJ, Northcott PA, Remke M, Korshunov A, Ramaswamy V, Kool M, Luu B, Yao Y, Wang X, Dubuc AM, Garzia L, Peacock J, Mack SC, Wu X, Rolider A, Morrissy AS, Cavalli FM, Jones DT, Zitterbart K, Faria CC, Schüller U, Kren L, Kumabe T, Tominaga T, Shin Ra Y, Garami M, Hauser P, Chan JA, Robinson S, Bognár L, Klekner A, Saad AG, Liau LM, Albrecht S, Fontebasso A, Cinalli G, De Antonellis P, Zollo M, Cooper MK, Thompson RC, Bailey S, Lindsey JC, Di Rocco C, Massimi L, Michiels EM, Scherer SW, Phillips JJ, Gupta N, Fan X, Muraszko KM, Vibhakkar R, Eberhart CG, Fouladi M, Lach B, Jung S, Wechsler-Reya RJ, Fèvre-Montange M, Jouvett A, Jabado N, Pollack IF, Weiss WA, Lee JY, Cho BK, Kim SK, Wang KC, Leonard JR, Rubin JB, de Torres C, Lavarino C, Mora J, Cho YJ, Tabori U, Olson JM, Gajjar A, Packer RJ, Rutkowski S, Pomeroy SL, French PJ, Kloosterhof NK, Kros JM, Van Meir EG, Clifford SC, Bourdeaut F, Delattre O, Doz FF, Hawkins CE, Malkin D, Grajkowska WA, Perek-Polnik M, Bouffet E, Rutka JT, Pfister SM, Taylor MD : Cytogenetic prognostication within medulloblastoma subgroups. *J Clin Oncol* 32 : 886-896, 2014.
- 21) Tarbell NJ, Friedman H, Polkinghorn WR, Yock T, Zhou T, Chen Z, Burger P, Barnes P, Kun L : High-risk medulloblastoma : a pediatric oncology group randomized trial of chemotherapy before or after radiation therapy (POG 9031). *J Clin Oncol* 31 : 2936-2941, 2013.
- 22) Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, Remke M, Cho YJ, Clifford SC, Eberhart CG, Parsons DW, Rutkowski S, Gajjar A, Ellison DW, Lichter P, Gilbertson RJ, Pomeroy SL, Kool M, Pfister SM : Molecular subgroups of medulloblastoma : the current consensus. *Acta Neuropathol* 123 : 465-472, 2012.
- 23) Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL, Albright AL, Rorke LB, Milstein JM, Allen JC, Stevens KR, Stanley P, Li H, Wisoff JH, Geyer JR, McGuire-Cullen P, Stehbens JA, Shurin SB, Packer RJ : Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children : conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomized phase III study. *J Clin Oncol* 17 : 832-845, 1999.
- 24) Zhukova N, Ramaswamy V, Remke M, Pfaff E, Shih DJ, Martin DC, Castelo-Branco P, Baskin B, Ray PN, Bouffet E, von Bueren AO, Jones DT, Northcott PA, Kool M, Sturm D, Pugh TJ, Pomeroy SL, Cho YJ, Pietsch T, Gessi M, Rutkowski S, Bognár L, Klekner A, Cho BK, Kim SK, Wang KC, Eberhart CG, Fèvre-Montange M, Fouladi M, French PJ, Kros M, Grajkowska WA, Gupta N, Weiss WA, Hauser P, Jabado N, Jouvett A, Jung S, Kumabe T, Lach B, Leonard JR, Rubin JB, Liau LM, Massimi L, Pollack IF, Shin Ra Y, Van Meir EG, Zitterbart K, Schüller U, Hill RM, Lindsey JC, Schwalbe EC, Bailey S, Ellison DW, Hawkins C, Malkin D, Clifford SC, Korshunov A, Pfister S, Taylor MD, Tabori U : Subgroup-specific prognostic implications of TP53 mutation in medulloblastoma. *J Clin Oncol* 31 : 2927-2935, 2013.

要 旨

分子遺伝学的診断に基づく髄芽腫の治療法選択

金村 米博

従来、髄芽腫の治療は年齢、転移状態、術後残存腫瘍量から高リスク群と標準リスク群に大別し、標準治療法が開発されてきた。一方、近年の研究は、髄芽腫は臨床的および分子遺伝学的特徴が異なる複数亜群に分類可能であることを示し、基本4分子亜群(WNT, SHH, Group 3, Group 4)の国際的コンセンサスが形成された。分子亜群分類は新規の予後予測指標であると同時に、転移状態、遺伝子/体細胞コピー数異常と組み合わせ、より詳細なリスク層別化法に応用されつつある。分子亜群に応じた治療法の検討が始まり、今後は分子遺伝学的診断が髄芽腫の臨床診断に組み込まれ、新規治療戦略の開発に貢献すると予測される。

脳外誌 25 : 307-314, 2016