グレード2・3神経膠腫の治療のエビデンスと展望

大野 誠, 成田 善孝

国立がん研究センター中央病院脳脊髄腫瘍科

Current Evidence and Future Direction in Treating Adult Grade II and III Gliomas

Makoto Ohno, M.D., Ph.D., and Yoshitaka Narita, M.D., Ph.D.

Department of Neurosurgery and Neuro-Oncology, National Cancer Center Hospital

The new 2016 WHO brain tumor classification defines diffuse gliomas according to their IDH mutations and 1p/19q codeletion status. The diagnosis of oligodendroglioma requires both IDH mutations and 1p/19q codeletion. Oligoastrocytomas are categorized as either astrocytoma or oligodendroglioma, based on their IDH and 1p/19q status. Grade II glioma is a progressive tumor and tends to develop malignant progression. Extensive and early surgical resection could improve patients' outcome, but it should be noted that tumor recurrence often occurs even after total resection. Radiotherapy plays an important role in the treatment of grade II or III glioma, but long-term neurocognitive sequelae remain a serious problem. Recent clinical trials have shown a survival benefit from adding chemotherapy to radiotherapy compared with initial treatment using radiotherapy alone in grade II or III gliomas. The combination of procarbazine, lomustine, and vincristine has been shown to be effective. Several clinical trials, including temozolomide, are underway in Europe, U.S.A, and Japan. The optimal chemotherapeutic treatment will be determined following these. In the future, a molecular-based approach will define the tumor more narrowly, identify biomarkers, which predict the benefit of chemotherapy, develop targeted therapy, and eventually improve patients' outcomes.

(Received September 5, 2017; accepted October 2, 2017)

Key words: grade II and III glioma, WHO2016 classification, extensive resection, chemotherapy, radiotherapy

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 27: 82-90, 2018

はじめに

グレード2・3神経膠腫は、WHO2007分類において astrocytoma, oligodendroglioma, oligoastrocytoma の3種類が含まれていたが、WHO2016分類では形態学的分類に IDH 遺伝子変異と 1p/19q 共欠失の分子遺伝学的情報を統合することにより、原則的に oligoastrocytoma の診断はなくなり astrocytoma, oligodendroglioma の2種類に

分類されるようになった。特に oligodendroglioma の診断には IDH 遺伝子変異および 1p/19q 共欠失が必要とされ、疾患概念が分子遺伝学的に定義された¹⁷⁾。

グレード2・3神経膠腫に適切な治療を行うためには、腫瘍の自然歴および、手術療法、放射線治療、化学療法に関するエビデンスを十分に理解することが重要である。しかし過去の報告の多くは WHO2007 分類以前の分類であることに注意して解釈する必要がある、今後はこ

連絡先: 大野 誠, 〒104-0045 中央区築地 5-1-1 国立がん研究センター中央病院脳脊髄腫瘍科

Address reprint requests to: Makoto Ohno, M.D., Ph.D., Department of Neurosurgery and Neuro-Oncology, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan

これらの知見を基に WHO2016 分類に応じた治療開発が行われることが予想される。

本稿ではグレード 2・3 神経膠腫の WHO2016 分類および自然歴、治療（手術・放射線治療・化学療法）におけるエビデンスを概説し、未解決の問題点・将来の展望について考察する。

WHO2016 分類

WHO2016 分類では、diffuse glioma は細胞発生起源 (the cell type of origin) と分化に基づいた形態分類に代わって、astrocytoma と oligodendroglioma が共通の cell type of origin をもつ腫瘍として 1 つの枠組みとされた。一方で diffuse astrocytoma は IDH (isocitrate dehydrogenase) 遺伝子変異をもたない限局性の pilocytic astrocytoma, pleomorphic xanthoastrocytoma, subependymal giant cell astrocytoma とは明確に異なる腫瘍とされている¹⁷⁾。

Diffuse astrocytoma は diffuse astrocytoma IDH-mutant, diffuse astrocytoma IDH-wildtype, diffuse astrocytoma NOS (not otherwise specified) の 3 つに分類された。Diffuse astrocytoma IDH-mutant は IDH 遺伝子変異に加え ATRX (α -thalassemia/mental retardation syndrome X-linked) および TP53 の遺伝子変異を伴うとされる¹⁷⁾。

Oligodendroglioma は IDH 遺伝子変異および 1p/19q 共欠失を伴う腫瘍と定義され、oligodendroglioma, IDH mutant and 1p/19q codeleted と記載される。分子診断が施行できない場合またはその結果が inconclusive/uninformative であった場合は oligodendroglioma, NOS とされる。小児例において古典的な oligodendroglioma の病理所見を示すが IDH mutation と 1p/19q 共欠失を認めない場合が小児例において存在し、このような場合も oligodendroglioma に含まれる¹⁷⁾。

WHO2007 分類において oligoastrocytoma は病理学的に astrocytoma と oligodendroglioma が混在する腫瘍とされていたが、WHO2016 分類では、IDH 遺伝子変異および 1p/19q 共欠失を伴う場合は oligodendroglioma IDH mutant and 1p/19q codeleted, IDH 遺伝子変異のみ併う場合は astrocytoma IDH-mutant, IDH 遺伝子変異を併わない場合は astrocytoma IDH-wildtype の診断となり、astrocytoma もしくは oligodendroglioma のいずれかに分類されることになった。分子診断が施行できない場合のみ例外的に oligoastrocytoma, NOS と診断される¹⁷⁾。

Grading は細胞の異型性と分裂能に基づいてなされ、WHO2007 分類をそのまま踏襲している¹⁷⁾。しかし astro-

cytoma IDH-mutant, oligodendroglioma IDH mutant and 1p/19q codeleted においてグレード 2 と 3 の間で予後に差がみられないという報告²³⁾²⁷⁾もみられることから、diffuse glioma においてグレード 2 と 3 に分類することの意義や grading の基準については今後検討が必要と考えられる。

WHO2016 分類においては IDH 遺伝子変異と 1p/19q 共欠失の 2 つが分子遺伝学的情報として用いられているが、TERT (telomerase reverse transcriptase) 遺伝子変異、染色体異常、DNA メチル化異常などの情報を加えてさらに詳細に分類する試みも報告されている⁵⁾⁸⁾²⁷⁾³¹⁾。

自然歴と悪性転化

グレード 2 神経膠腫の腫瘍増大速度は 3~5 mm/年、体積では 0.187 cm³/月の割合で直線的に増大し腫瘍の増大速度は手術前および手術後でも変わらないとされる¹⁸⁾²¹⁾²²⁾。

悪性転化はグレード 2・3 神経膠腫の 50~90% で生じると報告されている⁶⁾¹⁰⁾¹⁶⁾²⁰⁾²⁴⁾。自験例において 53 例のグレード 2・3 神経膠腫の初回手術と再発時手術の病理診断を比較すると 30 例 (56.6%) が再発時に病理学的に悪性転化していた。グレード 2・3 astrocytoma 36 例中 20 例 (55.6%) が悪性転化し IDH 遺伝子変異の有無で悪性転化の割合と悪性転化までの期間は変わらなかったが、secondary glioblastoma に進展するまでの期間は IDH-mutant 例で有意に長かった (Table 1)¹⁹⁾²⁰⁾。

外科切除術

グレード 2 神経膠腫に対する手術を行う時期および摘出度と予後との関係は population-based study および後視的検討から早期に手術を行うことと、摘出率が高いほど予後が改善すると考えられる¹¹⁾²⁶⁾。

ノルウェーでは患者が住んでいる地域により受診する病院が決まっており、ある病院では画像上グレード 2 神経膠腫が疑われた場合に早期に腫瘍摘出術を行う方針にし、もう 1 つの病院では生検のみを行いグレード 2 神経膠腫の診断がなされた後は経過観察の方針としていた。1998~2009 年にこの 2 つの病院で治療を受けたグレード 2 神経膠腫 153 例の治療成績を比較したところ、早期に摘出術を行った病院の 5 年生存割合が 74% であったのに対し生検のみを行い経過観察を行った病院では 60% と、早期に摘出術を行うことで生存期間が延長することが報告された (p=0.01)。術後の手術合併症は両病院で差が

Table 1 Summary of the histopathological changes of astrocytic and oligodendroglial tumors according to the IDH1/2 status

		Recurrent diagnosis							Malignant progression (%)
		n	DA (%)	AA (%)	GBM (%)	OL/OA (%)	AO/AOA (%)	Necrosis (%)	
Initial diagnosis	DA	23	4 (17.4%)	5 (21.7%)	8 (34.8%)	1 (4.3%)	2 (8.7%)	3 (13.0%)	15 (65.2%)
	Mutation	11	2 (18.2%)	1 (9.1%)	5 (45.5%)	0	2 (18.2%)	1 (9.1%)	8 (72.7%)
	Wild type	12	2 (16.7%)	4 (33.3%)	3 (25%)	1 (8.3%)	0	2 (16.7%)	7 (58.3%)
	AA	13	1 (7.7%)	2 (15.4%)	7 (53.8%)	0	1 (7.7%)	2 (15.4%)	7 (53.8%)
	Mutation	5	0	0	3 (60%)	0	1 (20%)	1 (20%)	3 (60%)
	Wild type	8	1 (12.5%)	2 (25%)	4 (50%)	0	0	1 (12.5%)	4 (50%)
	OL/OA	9	0	0	0	4 (44.4%)	5 (55.6%)	0	5 (55.6%)
	Mutation	8	0	0	0	4 (50.0%)	4 (50.0%)	0	4 (50%)
	Wild type	1	0	0	0	0	1 (100%)	0	1 (100%)
	AO/AOA	8	0	0	3 (37.5%)	0	5 (62.5%)	0	3 (37.5%)
	Mutation	4	0	0	0	0	4 (100%)	0	0 (0%)
	Wild type	4	0	0	3 (75%)	0	1 (25%)	0	3 (75%)

DA : diffuse astrocytoma, AA : anaplastic astrocytoma, GBM : glioblastoma, OL : oligodendroglioma, OA : oligoastrocytoma, AO : anaplastic oligodendroglioma, AOA : anaplastic oligoastrocytoma

Table 2 Summary of the overall survival, progression-free survival, and malignant progression-free survival rate according to the extent of resection

	Overall survival rate		Progression-free survival rate		Malignant progression-free survival rate	
	5-year	8-year	5-year	8-year	5-year	8-year
Complete resection	98%	98%	78%	48%	96%	79%
More than 90% resection	97%	91%	75%	43%	93%	76%
Less than 90% resection	76%	60%	40%	21%	72%	38%

なかった。術後6カ月以内の放射線治療施行割合は早期に摘出術を行った病院で43%、生検のみを行い経過観察を行った病院で29%と、早期に摘出術を行った病院で多く放射線治療が行われる傾向であるものの、有意差は認めなかった ($p=0.09$)¹¹⁾。この報告からは経過観察を行うよりも早期に摘出術を行うことでグレード2神経膠腫の予後が改善する可能性が考えられる。

Smithらは²⁶⁾グレード2神経膠腫216例を対象にMRI FLAIR画像を用いた体積摘出度と生存期間の関係を検討した。この報告では手術での摘出体積が40%未満、41~89%、90~99%、100%と手術での摘出率が上がるに従い生存割合が改善することを示している。100%摘出例における5年および8年生存割合は98%と98%で、90%未満摘出例における5年および8年生存割合は76%と60%であった。100%摘出例における5年および8年無増悪生存割合は78%と48%で、90%未満摘出例における5年および8年無増悪生存割合は40%と21%であった。100%摘出例における5年および8年無悪性転化割合

は96%と79%で、90%未満摘出例における5年および8年無悪性転化割合は72%と38%であった (Table 2)。多変量解析の結果から、生存期間は術前腫瘍体積、術後残存腫瘍体積、摘出率が有意に相関し、再発までの期間は術前腫瘍体積、術後残存腫瘍体積が有意に相関することが示された²⁶⁾。この結果からは、グレード2神経膠腫においては手術での摘出率を高めることと残存腫瘍量を減らすことは、生存期間の延長や再発までの期間の延長に寄与すると考えられる。一方で画像上100%摘出が達成された場合においても8年経過すると半数が再発し、20%では悪性転化を免れないこと、摘出度の生存へのhazard ratioは0.972 (95%CI 0.960-0.983)であること²⁶⁾は、グレード2神経膠腫は浸潤性腫瘍であり手術のみでの腫瘍制御には限界があることを示唆しており、手術での全摘出にこだわるよりも腫瘍のサイズや部位に応じて手術戦略を検討することが重要と考えられる。

Table 3 Summary of clinical trials in grade II glioma

Trial	Study design	Treatment	Median PFS	p	Median OS	p
NCCTG/RTOG/ECOG	Phase III	Surgery + RT 50.4 Gy/28 fr	5-years PFS : 55%	0.65	5-years OS : 72%	0.48
EORTC 22844	Phase III	Surgery + RT 64.8 Gy/36 fr	5-years PFS : 52%	0.94	5-years OS : 65%	0.73
EORTC 22845	Phase III	Surgery + RT 45 Gy/25 fr	5-years PFS : 47%	<0.0001	5-years OS : 58%	0.872
RTOG 9802	Phase III	Surgery + RT 59.4 Gy/33 fr	5-years PFS : 50%	<0.001	5-years OS : 59%	0.003
EORTC 22033	Phase III	Surgery + RT at progression	3.4 years		7.4 years	
RTOG 0424	Phase II	Surgery + early RT	5.3 years		7.2 years	
		Surgery + RT 54 Gy/30 fr	4.0 years		7.8 years	
		Surgery + RT 54 Gy/30 fr + PCV	10.4 years		13.3 years	
		Surgery + RT	46 months	0.22	Not reached	
		Surgery + TMZ	39 months		Not reached	
		Surgery + TMZ	4.5 years		3-years OS : 73.1%	

RT : radiotherapy, PCV : procarbazine, lomustine (CCNU), and vincristine, TMZ : temozolomide, PFS : progression-free survival, OS : overall survival

放射線治療

1980年代にグレード2神経膠腫において放射線治療の効果があるのか、放射線治療の効果があるとすれば適切な照射線量について議論がなされた¹⁴⁾。

放射線治療の効果が少ないと考えるグループにより術後に放射線治療を行うか行わないかのランダム化比較試験 (EORTC22845) が行われた。この試験では術後早期に1回線量1.8 Gyで54 Gy/30分割照射を行うもの (early RT群) と術後経過観察を行い再発時に1回線量1.8 Gyで54 Gy/30分割照射を行うもの (delayed RT群) を比較し、無増悪生存期間はearly RT群5.3年、delayed RT群3.4年でearly RT群で有意に延長していた ($p < 0.0001$) が、全生存期間はearly RT群7.2年、delayed RT群7.4年と両群で差を認めなかった。1年後の痙攣発作制御割合はearly RT群75%、delayed RT群59%とearly RT群で有意に良好であった²⁸⁾ (Table 3)。この結果からは術後早期に放射線治療を行っても再発後に放射線治療を行っても生存期間の観点からは両方で差がないことから両者ともに選択肢となりうると考えられる。ただ、年齢、残存腫瘍の有無など再発リスクの高いと考える例においては早期に放射線治療が選択される場合が多い。

一方、放射線治療の効果があると考えられるグループにより、適切な線量を検討する目的での2つのランダム化線量比較試験が行われた。EORTC22844試験では術後に1回線量1.8 Gyで45 Gy/25分割照射と59.4 Gy/33分割照射の比較を行い5年生存割合が58%と59%と両群で差を認めなかった¹⁴⁾。またNCCTG/RTOG/ECOG試験では術後に1回線量1.8 Gyで50.4 Gy/28分割と64.8 Gy/36分

割照射の比較を行い5年生存割合が72%と65%と両群で有意差を認めなかった²⁵⁾ (Table 3)。この2つの試験の結果からはグレード2神経膠腫における線量依存的治療効果は認められなかったが、近年の臨床試験においては1回線量1.8 Gyで50.4 Gy/28分割照射が用いられるようになったとされている³⁰⁾。

グレード3神経膠腫においてはグレード2神経膠腫のような放射線照射時期や線量を検討した試験はないものの、1回線量1.8 Gyで59.4 Gy/33分割照射が標準的照射として用いられる³⁰⁾。

化学療法

グレード2・3神経膠腫において、放射線治療に対する化学療法の上乗せ効果の有無、適切な化学療法レジメン、化学療法と放射線治療の比較に関して検討されている。

RTOG9802試験においては、40歳以上もしくは39歳以下で全摘されていないグレード2神経膠腫における放射線治療 (54 Gy/30 fr) に対するPCV療法 (プロカルバジン、ロムスチン、ビンクリスチン) の上乗せ効果の有無が検討された。全生存期間中央値は放射線治療単独群7.8年、放射線治療+PCV療法群13.3年、無増悪生存期間中央値は放射線治療単独群4.0年、放射線治療+PCV療法群10.4年と報告され、全生存期間・無増悪生存期間ともに放射線治療+PCV療法群で有意に延長することが示された。放射線治療単独群では再発時には77%において化学療法が施行されていることから、初回治療にPCV療法を行うことの重要性が示唆される。生存曲線は

Table 4 Summary of EORTC 26951 and RTOG 9402

	EORTC 26951			RTOG 9402		
	RT	RT+PCV	p	RT	PCV+RT	p
All patients						
Median PFS (years)	1.1	2.0	0.0003	Not available	Not available	
Median OS (years)	2.5	3.5	0.018	4.7	4.6	0.1
Patients with 1p/19q codeleted tumor						
Median PFS (years)	4.2	13.1	0.002	2.9	8.4	<0.001
Median OS (years)	9.3	Not reached	0.059	7.3	14.7	0.03
Patients with 1p/19q non-codeleted tumor						
Median PFS (years)	0.7	1.2	0.026	1.0	1.2	0.24
Median OS (years)	1.8	2.1	0.185	2.6	2.7	0.39

RT : radiotherapy, PCV : procarbazine, lomustine (CCNU), and vincristine, PFS : progression-free survival, OS : overall survival

両群において治療開始3~4年後までは生存曲線が重なり、その後放射線治療単独群と放射線治療+PCV療法群とで差がひらいている。これは無増悪生存期間曲線でも同様の傾向がみられている。このことからグレード2神経膠腫において、PCV療法の効果があるサブグループの存在が考えられる³⁾ (Table 3)。

RTOG0424試験は40歳以上、astrocytoma、腫瘍直径6 cm以上、対側進展、神経症状ありのうち3つ以上の項目を満たすグレード2神経膠腫129例を対象にテモゾロミド併用放射線治療(54 Gy/30 fr)を行う単群第II相試験を行った。3年生存割合73.1%、無増悪生存期間中央値4.5年と報告され、EORTC22844を元にしたヒストリカルコントロールと比較して良好な結果と判断された⁹⁾ (Table 3)。

EORTC22033試験では40歳以上、画像上進行性、神経症状あり、難治性てんかんのうち1つ以上の項目を満たすグレード2神経膠腫を対象に手術後に放射線治療(50.4 Gy/28 fr)とテモゾロミド療法(75 mg/m²: 21日/28日: 12コース)の無増悪生存期間を比較する第III相試験が行われた。放射線治療群とテモゾロミド療法群の無増悪生存期間中央値は46カ月と39カ月と両群で差を認めなかった(p=0.22)。この結果からはグレード2神経膠腫に対してテモゾロミド療法を行うことで放射線治療が回避できる可能性が示唆されるが、長期経過後の生存においても両治療において差がみられないかどうかは今後の報告を待つ必要がある。またサブ解析で、IDH-mutant例においては放射線治療群の無増悪生存期間中央値が55.4カ月であったのに対し、テモゾロミド療法群では36.0カ月で、テモゾロミド療法ではundertreatmentになる可能性が示唆されている²⁾ (Table 3)。

グレード3神経膠腫においては、化学療法の効果が期

待できると考えられるグレード3 oligodendroglial tumorを対象に放射線治療(59.4 Gy/33 fr)に対するPCV療法の上乗せ効果を検証する第III相試験が行われた。

EORTC 26951試験ではグレード3 oligodendroglial tumor 368例を対象に、放射線治療単独(59.4 Gy/33 fr)と放射線治療(59.4 Gy/33 fr)に引き続いて行うPCV療法が比較された。全生存期間中央値は放射線治療単独群30.6カ月、放射線治療+PCV療法群42.3カ月(p=0.018)、無増悪生存期間中央値は放射線治療単独群13.2カ月、放射線治療+PCV療法群24.3カ月(p=0.0003)と報告され、全生存期間・無増悪生存期間ともに放射線治療+PCV療法群で有意に延長することが示された²⁹⁾。

RTOG9402試験ではグレード3 oligodendroglial tumor 291例を対象に放射線治療単独(59.4 Gy/33 fr)とPCV療法を施行後に放射線治療(59.4 Gy/33 fr)を追加する治療が比較された。

全生存期間中央値は放射線治療単独群4.7年、PCV療法+放射線治療療法群4.6年(p=0.1)と両群で有意差を認めなかった。しかし、1p/19q共欠失の有無でサブグループ解析を行うと、1p/19q共欠失のあるものではPCV併用群の生存期間中央値が14.7年で、放射線単独群の7.3年と比較して有意に延長していた(p=0.03)。一方、1p/19q共欠失のないものでは放射線治療単独とPCV併用群での生存期間中央値の差がみられず(2.6年と2.7年、p=0.39)、PCVの効果は1p/19q共欠失のあるものに限定されることが明らかにされた⁴⁾。

この2つの第III相試験の結果から、1p/19q共欠失のあるグレード3 oligodendroglial tumorにおいてはPCV療法併用放射線治療が標準治療と考えられるようになった(Table 4)。

これらの結果を元に、現在海外においては1p/19q共

欠失のある腫瘍を対象に PCV 療法とテモゾロミドを比較するランダム化試験 (CODEL 試験), 1p/19q 共欠失のない腫瘍を対象に放射線治療単独, 放射線治療にテモゾロミド維持療法を行うもの, テモゾロミドを同期させた放射線治療, テモゾロミドを同期させた放射線治療にテモゾロミド維持療法を行う 4 群試験 (CATNON 試験) が行われている。本邦においては, JCOG 脳腫瘍グループにより術後残存のあるグレード 2 astrocytoma に対して放射線単独療法とテモゾロミド併用放射線治療を比較する試験 (JCOG 1303 試験), グレード 3 神経膠腫に対して術後にテモゾロミド併用放射線治療を行うものと, はじめに ACNU 併用放射線治療を行い再発後にテモゾロミド治療を行うものを比較する試験 (JCOG 1016 試験) が現在進行中である。これらの試験により今後グレード 2・3 神経膠腫における化学療法の役割が明らかになると考えられる。

放射線治療と高次脳機能障害

グレード 2 astrocytoma, グレード 2 oligodendroglial tumor の 5 年生存割合はそれぞれ 76.9%, 91.9%¹²⁾, 20 年生存割合は 20% 程度と報告され¹⁾, グレード 2・3 神経膠腫の治療を評価するためには長期経過後の治療の影響を考慮する必要がある。

Klein ら¹⁵⁾は放射線照射を受けた low-grade glioma 104 例と照射を受けていない low-grade glioma 91 例について認知機能の評価を行い, 平均 6 年の観察期間で 195 例中 66 例 (34%) に認知機能低下を認めたが, 放射線照射の有無で認知機能障害には有意な差がなかったと報告している¹⁵⁾。しかし, 再発を認めない 65 例について, 治療開始から平均観察期間 12 年後に認知機能評価を行うと, 放射線治療を行った群では放射線治療を行わなかった群と比較して注意機能, 実行機能, 情報処理速度において有意な低下が認められたことが報告されている。対象となった 65 例の ADL (activity of daily life) は保たれており, 62 例 (95%) は自立した生活を送っていた⁷⁾。この結果からは放射線治療以外の影響も否定はできないが, 放射線治療を行った長期経過後に高次脳機能障害が生じる可能性があることが示唆される。

未解決の問題点

WHO2016 分類では従来の形態診断に分子遺伝学的情報を統合することにより客観的な診断が行われるようになった一方で, シークエンスまでの検査ができる施設が

限られることや分子診断の検査法に関して標準化がなされていないことが問題である。今後は分子診断が標準的に行われる体制の整備が必要であると考ええる。

WHO2016 分類では grading は従来の核の異型性, 細胞分裂能によって規定されているが, 細胞分裂能はサンプルサイズに依存し再現性の乏しい基準であることが問題である。今後, diffuse glioma の遺伝学的な変化の理解が解明されることで客観的な基準に基づいて grading が規定されるものと予想される。

40 歳以上もしくは 39 歳以下で全摘されていないグレード 2 神経膠腫において, 放射線治療に PCV 療法を併用することの有効性が示されたが, PCV 療法に含まれるロムスチンは本邦では保険上使用できない薬剤であるため, 海外でのエビデンスを日常臨床に反映させることができない。PCV 療法をテモゾロミド療法で置き換えることが可能かどうかは現在のところ明らかではない。CODEL 試験により PCV 療法とテモゾロミド療法の比較試験が進行中で, 今後明らかにされると予想される。またテモゾロミド使用により DNA 変異が蓄積するという報告もあり¹³⁾, テモゾロミドに関しては長期経過後の評価が必要である。また, 化学療法の効果を予測するバイオマーカー探索が必要である。

放射線治療後に高次脳機能障害が生じる可能性が示されているが, 長期経過後の高次脳機能や生活や就労を含めた QOL の報告は少なく, 今後エビデンスの蓄積が必要と考える。

おわりに

グレード 2 神経膠腫に対する RTOG9802 試験は 1998 年に開始され 2012 年に主解析が報告されたが, 2012 年の時点では放射線治療単独に対し PCV 療法の上乗せ効果は統計学的に示されなかった。しかし 2016 年まで観察期間を延長した結果, 探索的との位置づけであるものの PCV 療法の生存期間延長効果が示された。このようにグレード 2 神経膠腫に対する臨床試験は開始から結果が出るまでに 20 年の年月が必要であり, 長期間を要しても証明する価値のある臨床的課題設定が重要と考える。現在欧米および本邦において, PCV 療法やテモゾロミドなどと放射線治療を組み合わせた臨床試験が進行中で, 貴重な臨床知見が得られるものと期待される。

最後に今後の展望をまとめてみたい。

①WHO2016 分類に基づいた治療開発が行われ, より均一な対象に対する治療効果が明らかにされる。

②現在 IDH-wildtype に分類される腫瘍に対しては新

たな遺伝子異常やメチル化異常などを加えてさらに細分化される。

③分子遺伝学的な解析により腫瘍の自然経過や悪性転化を予測するバイオマーカーや治療効果を予測するバイオマーカーが明らかになり適切な対象に適切な治療を行うことが可能になる。

④治療対象となりうる遺伝子異常が同定され、分子標的療法が開発される。

⑤血液や画像を用いた低侵襲的な新規診断法の開発が行われ、脳腫瘍の早期診断や経過観察に用いられる。

COI：著者全員は日本脳神経外科学会へのCOI自己申告の登録を完了しています。大野 誠は本論文に関して開示すべきCOIはありません。

成田善孝が昨年1～12月において本論文に関して開示すべきCOIは下記のとおりです。

中外製薬株式会社より講演料（年間合計100万円以上）

文 献

- 1) Bauman G, Fisher B, Watling C, Cairncross JG, Macdonald D : Adult supratentorial low-grade glioma : long-term experience at a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **75** : 1401-1407, 2009.
- 2) Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ, von Deimling A, Gorlia T, Hoang-Xuan K, Brandes AA, Kantor G, Taphoorn MJ, Hassel MB, Hartmann C, Ryan G, Capper D, Kros JM, Kurscheid S, Wick W, Enting R, Reni M, Thiessen B, Dhermain F, Bromberg JE, Feuvret L, Reijneveld JC, Chinot O, Gijtenbeek JM, Rossiter JP, Dif N, Balana C, Bravo-Marques J, Clement PM, Marosi C, Tzuk-Shina T, Nordal RA, Rees J, Lacombe D, Mason WP, Stupp R : Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033) : a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol* **17** : 1521-1532, 2016.
- 3) Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, Chakravarti A, Gilbert MR, Barger GR, Coons S, Ricci P, Bullard D, Brown PD, Stelzer K, Brachman D, Suh JH, Schultz CJ, Bahary JP, Fisher BJ, Kim H, Murtha AD, Bell EH, Won M, Mehta MP, Curran WJ Jr : Radiation plus procarbazine, CCNU, and vincristine in low-grade glioma. *N Engl J Med* **374** : 1344-1355, 2016.
- 4) 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.
- 5) Ceccarelli M, Barthel FP, Malta TM, Sabedot TS, Salama SR, Murray BA, Morozova O, Newton Y, Radenbaugh A, Pagnotta SM, Anjum S, Wang J, Manyam G, Zoppoli P, Ling S, Rao AA, Grifford M, Cherniack AD, Zhang H, Poisson L, Carlotti CG Jr, Tirapelli DP, Rao A, Mikkelsen T, Lau CC, Yung WK, Rabadan R, Huse J, Brat DJ, Lehman NL, Barnholtz-Sloan JS, Zheng S, Hess K, Rao G, Meyerson M, Beroukhi R, Cooper L, Akbani R, Wensch M, Haussler D, Aldape KD, Laird PW, Gutmann DH : TCGA Research Network, Nushmehr H, Iavarone A, Verhaak RG : Molecular profiling reveals biologically discrete subsets and pathways of progression in diffuse glioma. *Cell* **164** : 550-563, 2016.
- 6) Chaichana KL, McGirt MJ, Lathia J, Olivi A, Quiñones-Hinojosa A : Recurrence and malignant degeneration after resection of adult hemispheric low-grade gliomas. *J Neurosurg* **112** : 10-17, 2010.
- 7) Douw L, Klein M, Fagel SS, van den Heuvel J, Taphoorn MJ, Aaronson NK, Postma TJ, Vandertop WP, Mooij JJ, Boerman RH, Beute GN, Sluiter JD, Slotman BJ, Reijneveld JC, Heijmans JJ : Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma : long-term follow-up. *Lancet Neurol* **8** : 810-818, 2009.
- 8) Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, Walsh KM, Decker PA, Sicotte H, Pekmezci M, Rice T, Kosel ML, Smirnov IV, Sarkar G, Caron AA, Kollmeyer TM, Praska CE, Chada AR, Halder C, Hansen HM, McCoy LS, Bracci PM, Marshall R, Zheng S, Reis GF, Pico AR, O'Neill BP, Buckner JC, Giannini C, Huse JT, Perry A, Tihan T, Berger MS, Chang SM, Prados MD, Wiemels J, Wiencke JK, Wensch MR, Jenkins RB : Glioma groups based on 1p/19q, IDH, and TERT promoter mutations in tumors. *N Engl J Med* **372** : 2499-2508, 2015.
- 9) Fisher BJ, Hu C, Macdonald DR, Lesser GJ, Coons SW, Brachman DG, Ryu S, Werner-Wasik M, Bahary JP, Liu J, Chakravarti A, Mehta M : Phase 2 study of temozolomide-based chemoradiation therapy for high-risk low-grade gliomas : preliminary results of Radiation Therapy Oncology Group 0424. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **91** : 497-504, 2015.
- 10) Jaekle KA, Decker PA, Ballman KV, Flynn PJ, Giannini C, Scheithauer BW, Jenkins RB, Buckner JC : Transformation of low grade glioma and correlation with outcome : an NCCTG database analysis. *J Neurooncol* **104** : 253-259, 2011.
- 11) Jakola AS, Myrnes KS, Kloster R, Torp SH, Lindal S, Unsgård G, Solheim O : Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas. *JAMA* **308** : 1881-1888, 2012.
- 12) Japan Neurosurgical Society : Report of Brain Tumor Registry of Japan (2005-2008) 14th Edition. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **57** (Suppl 1) : 9-102, 2017.
- 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 SJM, 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) Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, Menten J, Rutten EH, Thomas DG, Mascarenhas F, Horiot JC, Parvonen LM, van Reijm M, Jager JJ, Fabiani 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.
- 15) Klein M, Heijmans JJ, Aaronson NK, van der Ploeg HM, Grit J, Muller M, Postma TJ, Mooij JJ, Boerman RH, Beute GN, Ossenokoppe GJ, van Imhoff GW, Dekker AW, Jolles J, Slotman BJ, Struikmans H, Taphoorn MJ : Effect of radiotherapy

- and other treatment-related factors on mid-term to long-term cognitive sequelae in low-grade gliomas : a comparative study. *Lancet* **360** : 1361-1368, 2002.
- 16) Lavon I, Zrihan D, Zelikovitch B, Fellig Y, Fuchs D, Soffer D, Siegal T : Longitudinal assessment of genetic and epigenetic markers in oligodendrogliomas. *Clin Cancer Res* **13** : 1429-1437, 2007.
 - 17) Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK : WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Revised 4th edition. Lyon, IARC Press, 2016.
 - 18) Mandonnet E, Pallud J, Fontaine D, Taillandier L, Bauchet L, Peruzzi P, Guyotat J, Bernier V, Baron MH, Duffau H, Capelle L : Inter- and intrapatient comparison of WHO grade II glioma kinetics before and after surgical resection. *Neurosurg Rev* **33** : 91-96, 2010.
 - 19) Ohno M, Narita Y, Miyakita Y, Matsushita Y, Yoshida A, Fukushima S, Ichimura K, Shibui S : Secondary glioblastomas with IDH1/2 mutations have longer glioma history from preceding lower-grade gliomas. *Brain Tumor Pathol* **30** : 224-232, 2013.
 - 20) Ohno M, Narita Y, Miyakita Y, Okita Y, Matsushita Y, Yoshida A, Fukushima S, Ichimura K, Kayama T, Shibui S : Histopathological malignant progression of grade II and III gliomas correlated with IDH1/2 mutation status. *Brain Tumor Pathol* **29** : 183-189, 2012.
 - 21) Pallud J, Fontaine D, Duffau H, Mandonnet E, Sanai N, Taillandier L, Peruzzi P, Guillemin R, Bauchet L, Bernier V, Baron MH, Guyotat J, Capelle L : Natural history of incidental World Health Organization grade II gliomas. *Ann Neurol* **68** : 727-733, 2010.
 - 22) Potts MB, Smith JS, Molinaro AM, Berger MS : Natural history and surgical management of incidentally discovered low-grade gliomas. *J Neurosurg* **116** : 365-372, 2012.
 - 23) Reuss DE, Mamatjan Y, Schrimpf D, Capper D, Hovestadt V, Kratz A, Sahm F, Koelsche C, Korshunov A, Olar A, Hartmann C, Reijneveld JC, Wesseling P, Unterberg A, Platten M, Wick W, Herold-Mende C, Aldape K, von Deimling A : IDH mutant diffuse and anaplastic astrocytomas have similar age at presentation and little difference in survival : a grading problem for WHO. *Acta Neuropathol* **129** : 867-873, 2015.
 - 24) Schmidt MH, Berger MS, Lamborn KR, Aldape K, McDermott MW, Prados MD, Chang SM : Repeated operations for infiltrative low-grade gliomas without intervening therapy. *J Neurosurg* **98** : 1165-1169, 2003.
 - 25) 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.
 - 26) 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.
 - 27) Suzuki H, Aoki K, Chiba K, Sato Y, Shiozawa Y, Shiraishi Y, Shimamura T, Niida A, Motomura K, Ohka F, Yamamoto T, Tanahashi K, Ranjit M, Wakabayashi T, Yoshizato T, Kataoka K, Yoshida K, Nagata Y, Sato-Otsubo A, Tanaka H, Sanada M, Kondo Y, Nakamura H, Mizoguchi M, Abe T, Muragaki Y, Watanabe R, Ito I, Miyano S, Natsume A, Ogawa S : Mutational landscape and clonal architecture in grade II and III gliomas. *Nat Genet* **47** : 458-468, 2015.
 - 28) 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 : EORTC Radiotherapy and Brain Tumor Groups and the UK Medical Research Council : 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.
 - 29) 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.
 - 30) van den Bent MJ, Smits M, Kros JM, Chang SM : Diffuse infiltrating oligodendroglioma and astrocytoma. *J Clin Oncol* **35** : 2394-2401, 2017.
 - 31) Weller M, Weber RG, Willscher E, Riehmer V, Hentschel B, Kreuz M, Felsberg J, Beyer U, Löffler-Wirth H, Kaulich K, Steinbach JP, Hartmann C, Gramatzki D, Schramm J, Westphal M, Schackert G, Simon M, Martens T, Boström J, Hagel C, Sabel M, Krex D, Tonn JC, Wick W, Noell S, Schlegel U, Radlwimmer B, Pietsch T, Loeffler M, von Deimling A, Binder H, Reifenberger G : Molecular classification of diffuse cerebral WHO grade II/III gliomas using genome- and transcriptome-wide profiling improves stratification of prognostically distinct patient groups. *Acta Neuropathol* **129** : 679-693, 2015.

要 旨

グレード2・3 神経膠腫の治療のエビデンスと展望

大野 誠 成田 善孝

グレード2・3 神経膠腫は WHO2016 分類では IDH 遺伝子変異と 1p/19q 共欠失の有無に基づいて分類されるようになった。グレード2・3 神経膠腫は緩徐であるが直線的に増大し、悪性転化をきたす。早期手術および手術摘出率を上げると生存期間延長に寄与する可能性があるが、手術のみでの腫瘍制御には限界があることも留意する必要がある。グレード2・3 神経膠腫に対する放射線治療は重要な役割をもつが、治療から長期経過後の高次脳機能障害が問題である。近年化学療法による生存期間延長効果が示され、現在欧米および本邦において適切な化学療法を検討する臨床試験が進行中である。今後は、分子遺伝学的な解析が進み治療効果を予測するバイオマーカーの同定や新規治療の開発が行われ、治療成績が改善することが期待される。

脳外誌 27 : 82-90, 2018