

ISSN 1346-9312

Neuro-Oncology (Tokyo)

2014. vol 24. No2

第47回 ニューロ・オンコロジーの会(2014,8)機関誌

共催：ニューロ・オンコロジーの会
M S D 株式会社

Neuro-Oncology (Tokyo)

2014. vol 24. No. 2

主題

“グリオーマ治療における分子マーカーの役割について”

“高齢者脳腫瘍の治療

そのほか、治療困難例、稀な症例、アバスチン・ギリアデルの治療経験など”

第47回 ニューロ・オンコロジーの会(2014,8)機関誌

目 次

慶應大学病院におけるベバシズマブ使用方針と使用経験について.....	1
慶應義塾大学病院 脳神経外科	河野 まや ほか
当院における高齢者グリオブラストーマの治療成績.....	3
東京医科歯科大学 脳神経外科	タンマモングッド ティプアーパー ほか

慶應義塾大学病院におけるベバシズマブ使用方針と 使用経験について

慶應義塾大学病院 脳神経外科

○河野まや、田村亮太、佐々木光、吉田一成

【背景】

ベバシズマブは vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) に対するヒト化モノクローナル抗体である。

Glioblastoma では VEGF-A が高発現しており、腫瘍の増殖に不可欠と考えられているため、glioblastoma の治療にベバシズマブの使用が考えられた。

最近、新規発症 glioblastoma に対する first line の治療として、標準治療（いわゆる Stupp regimen: 放射線・テモゾロミド併用）と標準治療にベバシズマブを加える試験治療（放射線・テモゾロミド・ベバシズマブ併用）を比較する、2つの無作為化試験(Phase III)の結果が報告された。

AVAglio 試験では、ベバシズマブ使用群で有意に progression free survival (PFS)が延長したが（標準治療 6.2m vs 試験治療 10.6m, $p<0.001$ ）、overall survival (OS)では有意差は認めなかった（標準治療 16.7m vs 試験治療 16.8, $p=0.1$ ）。

RTOG 0825 試験でも、ベバシズマブ使用群 PFS は延長傾向にあったが、事前に設定した有意水準には達しなかった。OS は延長しなかった。

その他副次的な結果として、AVAglio 試験において、ベバシズマブ使用群で KPS 70 以上の期間が 3 ヶ月延長し、Health related QOL が維持・改善される傾向が示された。

一方、懸念事項として、RTOG 0825 試験において、特に MGMT メチル化腫瘍でベバシズマブ群で OS が短い傾向が示された。

【当院におけるベバシズマブ使用方針】

上記報告などから、我々は、ベバシズマブを初回治療から併用することに関して以下の懸念事項があると考えている。

- ① Cross-over 率 (AVAglio 31.1%, RTOG0825 48.3%)が比較的低いにも関わらず OS の延長が見られていないこと。
- ② Progression 診断の正確性が疑問であること
RTOG 0825 では Macdonald 基準（造影領域の縮小増大で評価）を使用しており、FLAIR 高信号域の出現は progression とはしていないこと。
- ③ ベバシズマブにより血液脳関門(BBB)が安定化されることにより、特に MGMT メチル化腫瘍において、temozolomide (TMZ)の組織到達が阻害され、効果が現弱する可能性。
- ④ 腫瘍の造影効果が減少することで、TMZ や放射線療法 of 正確な評価が困難であること。
- ⑤ 血栓塞栓症などベバシズマブ特有の有害事象の増加。

以上より、glioblastoma に対する標準治療は現在も Stupp regimen と考えられ、当院では初発 glioblastoma に対しては、可能な限りの手術摘出の後、放射線・TMZ 併用療法を行なっている。初回再発時には、HLA 該当者ではペプチドワクチンを使用し、HLA 非該当者に対しては、TMZ re-challenge をおこなう。それでも再発を来した場合にはベバシズマブを使用することとしている。

つまり当院では、ベバシズマブは主に再発に使用するが、主として QOL の改善を目的とする場合には初回治療から使用している。

当院では今まで再発 10 例、初発 3 例、放射線壊死 2 例に対してベバシズマブを使用し、ほとんどの症例で有用であった。代表例を 3 症例提示する。

【症例 1】 34 歳 男性

2010 年 8 月に意識消失発作で頭部 CT を撮影し、左側頭葉に脳腫瘍を認めた。開頭腫瘍部分摘出術をおこない、glioblastoma の診断であった（他院）。TMZ と放射線療法後、TMZ の継続をおこなってい

た。2013年3月に腫瘍の再発、増大を認め、当院紹介受診した。当院受診時、左側頭葉全体に造影効果のある腫瘤を認め、また右側脳室前角などに播種の所見も認めた。若年であり、KPS50-60と比較的PSも保たれていたため、救命目的で左側頭葉原発部の部分摘出をおこなった。術後5日目からTMZ開始をしたが、10日目のMRIにて(術直後と比べ)腫瘍の進行が認められた。19日目にベバシズマブを使用したところ、著効し、KPS50から70への改善を認めた。独歩退院し、外来で10mg/kg/4wksのベバシズマブ投与を継続した。画像上、ほぼCRの改善を認め、5ヶ月後に再発、腫瘍内出血をきたすまで、progression freeの期間を得て、その間にお祭りに行くなど有意義な時間を過ごすことができた。

【症例2】 87歳 女性

急速に進行する失語症状と右上肢麻痺を主訴に当院を受診し、MRIで左前頭葉から島部に及ぶ、長径約5cmのリング状造影病変が認められた。高齢のため、画像からglioblastomaと診断し、手術摘出は行なわなかった。外来でベバシズマブ・TMZ併用療法(ベバシズマブ 10mg/kg, day 0; TMZ 150-200mg/m², day1-5; 28-day cycle)を開始したところ著効し、CRが得られた。症状もすみやかに改善し、PS1(KPS 80)にて、1年以上の間自宅での生活維持が行なえている。

当院では80歳以上のhigh-grade glioma(画像診断)に対して、摘出術を行わずにTMZ、ベバシズマブ併用療法を行なうPhase I/II試験を2014年8月から開始した。

【症例3】 49歳 男性

2001年に左側頭葉のanaplastic astrocytomaに対して、部分摘出後MCNU、ビンクリスチン、放

射線療法を実施。2013年に腫瘍の増大を認め、覚醒下で開頭腫瘍摘出術を行ない、術後TMZ内服により、腫瘍はほぼCRとなっていた。2014年1月に腫瘍の再増大を認めたため、ベバシズマブ10mg/kg/2wksを3回投与した。本人の希望もあり5週間あけて、ベバシズマブアンダーコントロールで開頭腫瘍摘出術をおこなった。術中所見で腫瘍は白色を呈しており、2013年手術時(灰色)とは色調が異なっていた。腫瘍の周囲組織との境界は不明瞭な部分もあったが大部分で比較的明瞭であり、境界剥離に関しては2013年手術時と同様であった。特に止血に難渋することもなかった。病理所見はglioblastomaであったが、2013年と比較するとneoadjuvant bevacizumab後の所見ではmicrovascular proliferationを認めなかった。術後の創傷治癒も問題なかった。

ベバシズマブ使用後の手術に関しては創合併症が増加することが知られている。再開頭の場合には28日以上あけた場合と、28日以内では28日以内の方が創合併症が多いという報告もある。また大腸癌ではベバシズマブ使用から6週間あけての手術が推奨されている。以上をふまえて、本症例では最終ベバシズマブ投与後5週間あけて、bevacizumab under controlでの開頭手術をおこなったが、特に合併症を認めず、安全に可能であった。

【結論】

- 1) 高齢者や播種を認める症例など、(根治ではなく)QOLの改善・維持を治療のゴールと考える症例では、ベバシズマブが特に有効な可能性がある。
- 2) 最終ベバシズマブ投与後5週間でのベバシズマブアンダーコントロールでの回答腫瘍摘出術は安全に施行可能であった。

当院における高齢者グリオブラストーマの治療成績

Effect of temozolomide combined with radiotherapy in elderly patients with glioblastoma : a review of single institutional experience

^a東京医科歯科大学 脳神経外科、^b東京医科歯科大学 病理部

○タンマモングッド ティプアーパー^a、田村 郁^a、小林大輔^b、稲次基希^a、前原健寿^a

^a Department of neurosurgery, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

^b Department of pathology, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

Thamamongood A. Thiparpa^a, Kaoru Tamura^a, Daisuke Kobayashi^b,
Motoki Inaji^a and Taketoshi Maehara^a

Abstract: The number of elderly glioblastoma patient is increasing, but the treatment is still controversial. In our hospital, temozolomide (TMZ) has been used in the elderly patients (70 years and above) as well as those aged below 70 years since the approval of the drug in 2006. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide (Stupp regimen) has been used in all possible cases. Here, we report the treatment outcome of glioblastoma patients in our hospital from 1995-2013. Median survival time (MST) of patient aged under 70 was significantly longer than those aged over 70 (Mann-Whitney-Wilcoxon test $p=0.0176$), with MST of 16 months and 9.6 months, respectively. Elderly patients treated with RT plus TMZ (13 patients) had longer MST than those treated with RT alone (8 patients); 15.5 months compared to 12.4 months, however; without statistical significance. For elderly treated with TMZ (both with and without radiation therapy), patients with MGMT positive (5 patients) had significantly shorter median overall survival than those with MGMT negative (10 patients), 6.4 months and 18.7 months, respectively.

Key words: Elderly patients, Glioblastoma, Temozolomide, Radiotherapy, Overall survival

【Background】

Glioblastoma is a primary malignant brain tumor that has a poor prognosis and currently cannot be cured. Elderly patient is increasing but there is no optimal treatment strategy for them. We report the effect of temozolomide combined with radiotherapy in the elderly patients, as a review of single institutional experience.

【Introduction】

The number of elderly glioblastoma patient is increasing, but the treatment is still controversial. The Stupp study¹ demonstrated a survival advantage of concomitant and adjuvant temozolomide (Stupp regimen¹) over standard radiotherapy in glioblastoma patients. However, elderly patient (70 years and above) was not included in this study. In our hospital, temozolomide has been used in the elderly patients (70 years and above) as well as those aged below 70 years since the approval of the drug in 2006. The Stupp regimen has been used in all applicable cases.

【Methods】

Ninety-six patients diagnosed with glioblastoma in the hospital of Tokyo Medical and Dental University during the year 1995-2013 were included in this study. From 1995 to 2006, standard radiotherapy was applied to all possible cases after surgical resection. From 2006 to 2013, radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide (Stupp regimen¹) has been used in all applicable cases after tumor resection. Patients age 70 years and above were defined as elderly group, while those aged below 70 years old were defined as young group. First, overall survival between the elderly and young group was compared. Second, in the elderly group, overall survival of patients who were treated with RT alone (RT) and patients who were treated with radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide (RT+TMZ) were compared. In the elderly group, overall survival of O⁶-methylguanine-DNA-methyltransferase (MGMT) positive patients and

negative patients were compared. MGMT status was defined by immunohistochemistry staining. MGMT immunohistochemistry was performed using anti MGMT Ab-1 (clone MT 3.1, Thermo Scientific). MGMT positive was defined as more than 5% staining of cells.

【Results】

From the total of 96 glioblastoma patients, 27 patients were aged over 70 years old. Median survival time (MST) of patient aged under 70 was significantly longer than those aged over 70 (Mann–Whitney–Wilcoxon test $p = 0.0176$), with MST of 16 months and 9.6 months, respectively (Fig. 1). In elderly group, 8 patients were treated with radiotherapy alone (RT) and 13 patients were treated with RT plus concomitant and adjuvant temozolomide (RT+TMZ) (Table 1). Elderly patients treated with RT plus TMZ (13 patients) had longer MST than those treated with RT alone (8 patients); 15.5 months compared to 12.4 months, however; without statistical significance (Fig. 2). For elderly patients treated with TMZ (both with and without radiation therapy), patients with MGMT positive (5 patients) had significantly shorter median overall survival than those with MGMT negative (10 patients), 6.4 months and 18.7 months, respectively (Fig. 3).

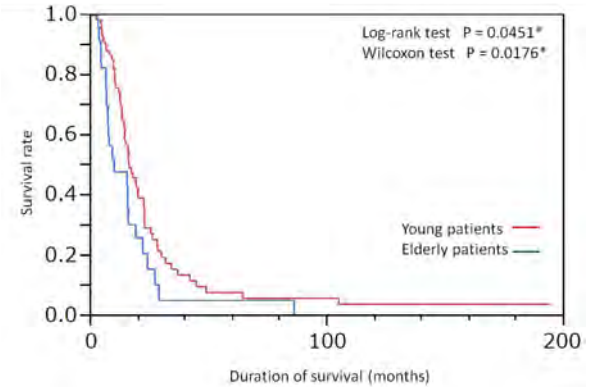


Fig. 1 Overall survival between elderly vs. young group

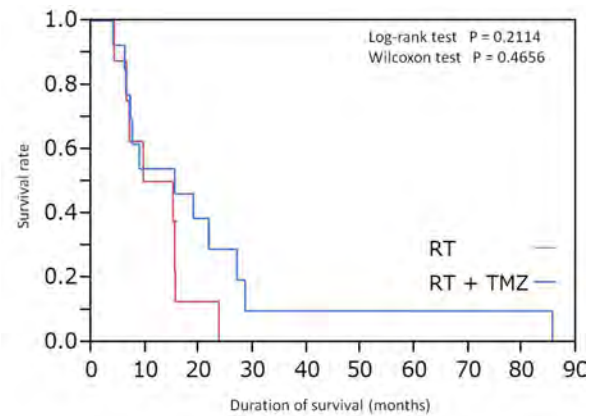


Fig. 2 Overall survival between RT alone vs. RT + TMZ

No.	Operation Date	Gender	Age at diagnosis	Duration of survival (months)	Operation	Treatments after operation	Chemo-therapy	TMZ (Kurr)	MGMT Status	Radiotherapy	Stereotactic Radiotherapy	Preoperative KPS	Side effects of chemotherapy
1	1995/10/16	M	71.1	23.7	subtotal	RT	-	-	/	50Gy	-	80	/
2	1999/3/15	F	77	0.9	gross total	No treatment	-	-	/	-	-	70	/
3	1999/4/7	F	75	0.3	gross total	No treatment	-	-	/	-	-	40	/
4	2000/9/6	M	70	15.2	partial	RT	-	-	/	55Gy	-	70	/
5	2001/6/11	F	70	7	biopsy	RT	-	-	/	60Gy	-	70	/
6	2001/8/2	M	75	15.6	subtotal	RT	-	-	/	55.2Gy	+	80	/
7	2004/3/22	M	72	9.6	subtotal	RT	-	-	/	50Gy	+	80	/
8	2004/9/29	M	76	15.5	gross total	RT	-	-	/	54Gy	+	80	/
9	2004/10/15	M	73	4.2	biopsy	RT	-	-	/	54Gy	+	70	/
10	2005/5/9	F	78	6.5	subtotal	RT	-	-	/	+	+	70	/
11	2006/10/16	F	76	85.7	gross total	RT + TMZ	TMZ	18 Kurr	-	50Gy	-	50	Pancytopenia
12	2008/2/13	M	76	4	subtotal	RT + TMZ	TMZ	1 Kurr	-	50Gy	+	50	-
13	2008/11/21	F	78	28.6	partial	RT + TMZ	TMZ	1 Kurr	-	50Gy	-	50	-
14	2009/2/20	M	72	7.6	partial	RT + TMZ	TMZ	6 Kurr	+	50Gy	-	50	-
15	2009/5/20	M	84	1.8	biopsy	No treatment	-	-	+	-	-	50	-
16	2009/5/22	F	71	7.2	biopsy	RT + TMZ	TMZ	1 Kurr	-	56Gy	-	60	Drug-induced fever
17	2010/5/12	M	72	27	subtotal	RT + TMZ	TMZ	14 Kurr	-	50Gy	+	70	-
18	2011/1/26	M	77	18.9	subtotal	RT + TMZ	TMZ	6 Kurr	+	54Gy	-	60	-
19	2011/9/2	M	70	6.2	partial	RT + TMZ	TMZ	1 Kurr	-	54Gy	-	80	-
20	2011/9/7	M	79	21.8	gross total	RT + TMZ	TMZ	4 Kurr	-	54Gy	-	70	-
21	2011/11/24	F	77	2.9	biopsy	RT + TMZ	TMZ	1 Kurr	+	36Gy	-	50	-
22	2012/8/14	M	79	3.3	partial	TMZ	TMZ	1 Kurr	+	claustraphobia	-	60	-
23	2012/11/28	F	73	19 (Alive)	gross total	pRT + TMZ	TMZ	6 Kurr	-	60Gy	-	80	Pancytopenia
24	2013/1/25	F	78	15.5	subtotal	RT + TMZ	TMZ	2 Kurr	-	54Gy	-	80	-
25	2013/7/2	F	70	6.4	partial	RT + TMZ	TMZ	2 Kurr	+	60Gy	-	80	-
26	2013/10/2	M	80	8.5	gross total	RT+TMZ+BEV	TMZ+BEV	1 Kurr	-	60Gy	-	80	Prothrombocytopenia, Gastrointestinal hemorrhage
27	2013/11/25	M	84	7.9 (Alive)	biopsy	No treatment	-	-	+	-	-	50	-

Table 1 Summary of elderly glioblastoma patients. BEV=bevacizumab, pRT=proton therapy

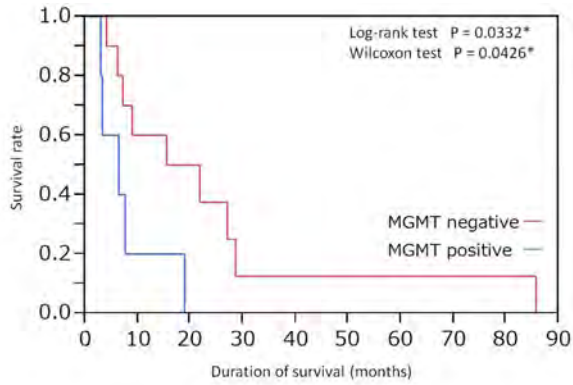


Fig. 3 Overall survival between MGMT positive vs. negative

【Discussions】

We compared the cases diagnosed before and after the year 2006 for the overall survival of RT (before 2006) and RT + TMZ (after 2006) group. Differences such as improvement of imaging quality could not be denied. The status of MGMT seemed to relate to temozolomide effect even in the elderly. Malmstrom (Nordic²) reported that, from 203 cases of patient age 60 years old or more, 45% had MGMT promoter methylation. In this group

temozolomide made a better overall survival than the unmethylated group. We also have the similar result.

【Conclusions】

Elderly glioblastoma patients have significantly shorter overall survival compared to those aged below 70 years. In elderly group, radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide showed better overall survival than the radiotherapy alone, however, without statistical significance. For the elderly with MGMT negative, improved overall survival could be expected from temozolomide.

【References】

- 1) Stupp, Roger, et al. "Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma." *New England Journal of Medicine* 352.10 (2005): 987-996.
- 2) Malmström, Annika, et al. "Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial." *The lancet oncology* 13.9 (2012): 916-926.

第 47 回 ニューロ・オンコロジーの会

当番世話人 慶應義塾大学医学部 脳神経外科
佐々木 光

- 主 題 1) グリオーマ治療における分子マーカーの役割について
2) 高齢者脳腫瘍の治療
そのほか、治療困難例、稀な症例、アバスチン・ギリアデルの治療経験など
- 日 時 : 平成 26 年 8 月 10 日(日) 9:30~13:50
- 場 所 : 東京女子医科大学・早稲田大学連携先端生命医科学研究教育施設 (TWIns)
2 階ラウンジ
住 所 : 東京都新宿区若松町 2-2
当日連絡先 : 東京女子医科大学 03-3353-8111 (代表)

プログラム

第 I 部 高齢者脳腫瘍の治療、ギリアデル・アバスチン治療経験、治療困難例
(発表 7 分、討論 3 分) 9:30~10:50

座 長 片山 真 先生 (川崎市立川崎病院 脳神経外科)

1. 進行した血管芽腫に対する周術期 management
安藤 俊平 先生 (東邦大学医療センター大森病院 脳神経外科)
2. 中枢神経 PTLD の 1 例
寺島 華江 先生 (東京女子医科大学 脳神経外科)
3. 再発性神経膠芽腫に対する術中ギリアデル留置後の遅発性浮腫の一例
~術前・術中トラクトグラフィーにおける弓状束同定と留置後浮腫に関する考察~
上月 暎浩 先生 (筑波大学 脳神経外科)
4. 当院における悪性神経膠腫に対するアバスチンの治療経験
長谷川 俊典 先生 (小牧市民病院 脳神経外科)
5. 慶應大学病院におけるベバシズマブ使用方針と使用経験
河野 まや 先生 (慶應義塾大学医学部 脳神経外科)
6. 高齢悪性神経膠腫症例の治療
青木 洋 先生 (新潟大学 脳神経外科)
7. 高齢者の膠芽腫に対するテモゾロミド単独使用の経験
埜中 正博 先生 (関西医科大学 脳神経外科)
8. 当院における高齢者グリオブラストーマの治療成績
タンマモングッド ティプアーパー 先生 (東京医科歯科大学 脳神経外科)

= Coffee Break =
15 分

第Ⅱ部 グリオーマにおける分子診断

(発表7分、討論3分)

11:05~11:55

座長 佐々木 光 先生 (慶應義塾大学医学部 脳神経外科)

1. PDGFRB の germline 変異を認めた頭蓋内多発性筋線維腫症の1例
高柳 俊作 先生 (東京大学 脳神経外科)
2. H3F3 K27 ヒストン変異を有する視床部神経膠腫の一例
石橋 謙一 先生 (大阪市立総合医療センター 脳神経外科、
国立病院機構大阪医療センター 臨床研究センター)
3. 免疫染色法を用いた神経膠腫の予後因子解析
小倉 良介 先生 (新潟大学 脳神経外科、病理学)
4. 初発退形成性神経膠腫治療成績 - 摘出率および分子マーカーと予後との相関
新田 雅之 先生 (東京女子医科大学 脳神経外科)
5. グリオーマ幹細胞における Olig2 の機能解析と治療標的としての基礎的検討
齋藤 紀彦 先生 (東邦大学医療センター大橋病院 脳神経外科)

= Coffee Break =
15分

第Ⅲ部 教育講演

12:10~13:00

座長 佐々木 光 先生 (慶應義塾大学医学部 脳神経外科)

『個別化治療におけるエビデンスとコンセンサス
～消化器がんを中心とした考察～』

慶應義塾大学病院 腫瘍センター 特任講師 浜本 康夫 先生

第Ⅳ部 特別講演

13:00~13:50

座長 佐々木 光 先生 (慶應義塾大学医学部 脳神経外科)

『脳腫瘍幹細胞における治療抵抗性のメカニズム』

慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所 遺伝子制御研究部門 特任助教
サンペトラ オルテア 先生



都営地下鉄大江戸線 若松河田駅下車、徒歩 5 分
牛込柳町駅下車、徒歩 5 分

- * 参加費として、受付で 2,000 円頂きます
- * ご参加の先生方は、日本脳神経外科専門医クレジット (3 点) を取得できます
- * 本会におきましては、規則により弊社による旅費の負担ができませんことをご了承下さい。
- * 本会終了後、意見交換会をご予定しております。

共 催 : ニューロ・オンコロジーの会
M S D 株 式 会 社

世話人一覧

平成 26 年 8 月

顧問

久保 長生 (特別顧問)
渋井壮一郎 (会計監査)
常喜 達裕
高野 晋吾
高橋 弘
坪井 康次
永根 基雄
西川 亮
林 明宗
菱井 誠人
吉田 一成

施設

帝京大学医学部附属溝口病院
東京慈恵会医科大学
筑波大学附属病院
春日居サイバーナイフ・リハビリ病院
筑波大学陽子線医学利用研究センター
杏林大学医学部脳神経外科学
埼玉医科大学国際医療センター
神奈川県立がんセンター
順天堂大学附属練馬病院
慶應義塾大学医学部

世話人

青山 英史
赤崎 安晴
秋元 治朗 (会計)
足立 好司
井内 俊彦
泉山 仁
岡 秀宏
小林 啓一
齋藤 紀彦
佐々木 光
佐藤 秀光
篠田 宗次
周郷 延雄
丹下 祐一
成田 善孝
苗代 弘
藤巻 高光
松野 彰
丸山 隆志
三島 一彦
水本 斉志
武笠 晃丈
村垣 善浩 (代表世話人)
山本 哲哉
吉野 篤緒

新潟大学放射線科
慈恵医大葛飾医療センター
東京医科大学付属病院
日本医科大学武蔵小杉病院
千葉県がんセンター
昭和大学横浜市北部病院
北里大学医学部脳神経外科学
杏林大学医学部脳神経外科
東邦大学医療センター大橋病院
慶應義塾大学医学部
神奈川県立がんセンター
古河赤十字病院
東邦大学医療センター大森病院
順天堂大学医学部附属順天堂医院
国立がん研究センター中央病院
所沢中央病院
埼玉医科大学病院
帝京大学医学部附属病院
東京女子医科大学病院
埼玉医科大学国際医療センター
筑波大学附属病院
東京大学医学部
東京女子医科大学病院
筑波大学附属病院
日本大学医学部

事務局

新田 雅之
前林 勝也

東京女子医科大学病院
東京女子医科大学病院

(五十音順)