

Review: Lower grade glioma に対する PCV+irradiation/歴史的背景

氏不詳

緒言：(私が入局した 15 年ほど前を目安にすると) 以前より oligodendroglioma(O)、anaplastic oligodendroglioma(AO)はやや良好な経過を辿ることが知られていた。世界的には PCV 療法/日本には CCNU が導入されていないため PAV(あるいは PMV)が化学療法として存在し、放射線治療も行われていたが、その効果には賛否両論あり、とくに grade 2 の oligodendroglioma に対する方針は、施設によって無治療経過観察、放射線のみ、化学療法のみ、放射線化学療法併用とまちまちで、統一されていない(そのためか、特に grade 2 に対する JCOG study も頓挫しかねない情勢)。これまで当施設の方針は、無治療経過観察 or PAV 化学療法のみ、が原則であった。テモダール登場後は AO にテモダールもオプションの一つとなったが、厳密にはその効果は未確認で、検証する大規模 study が欧州で進行中である(通称 codel study)。近年の報告を見ると、PFS、OS ともに放射線化学療法の長期成績がその他の成績を凌駕する可能性がでてきており、治療方針を再検討が必要と思われる。重要論文や基礎知識をまとめて提示する。

<最小限必要なグリオーマの遺伝学、生物学的知見>

・Primary glioblastoma(GBM)と secondary GBM: グリオーマ全体では GBM が最も多い。しかし、実は病理学的には区別できないが、病歴から、いきなり発症する GBM(primary GBM)と、より悪性度の低いグリオーマ(WHO grade 2-3 のグリオーマ)の患者が、再発を繰り返すたびに悪性度が上がっていく secondary GBM があることが知られていた。後者の方が若干予後が良いことが知られていたが、近年ではその遺伝子変化の pathway が異なっていることもかなり分かっている。WHO 分類 2016 4th. ed. rev.ではそのような分類は表向き姿を消し、それぞれ GBM, *IDH* wild type および GBM, *IDH* mutation という分類が、それに近い概念になる。詳細は割愛。(Ohgaki H ら、Cancer Sci.100(12):2235-41)

・1p19q codeletion: 1 番染色体の長腕と、19 番染色体の短腕の共欠失。FISH などで検出可能。これがある oligodendroglioma は優位に予後が良いことが知られており、特に PCV に反応するとされた。後述の論文でもその仮説を支持する結果が出ている。今後の新 WHO 分類で、グリオーマに対して検査が要求される項目の一つ。(たとえば Scheie D ら、Neuro Oncol. 13(11):1225-33 など)

・*IDH*(isocitrate dehydrogenase) 1/2 mutation: イソクエン酸脱水素酵素 1 あるいは 2 の点突然変異。遺伝子の網羅的解析で lower grade glioma の発生、悪性転化に極めて重要な遺伝子であることが判明。二つともほぼ役割は同じ。たとえば *IDH1* 変異は活性部位のアミノ酸残基の一つに起こり、イソクエン酸を α ケトグルタル酸に代謝させる活性を失う。がん関連 *IDH1*

変異は新たな酵素活性を獲得し、NADPH 依存性還元をおこして α ケトグルタル酸を R(-)-2-hydroxyglutarate (2HG) に変換する。2HG が過剰に蓄積されると、脳腫瘍のリスクがあがるのが、先天性 2HG 代謝異常の患者で観察されている。さらに *IDH1* mutation は特定のヒストン標的を変異させ、広範な DNA の過剰メチル化を引き起こし、メチロームを改変して低悪性度グリオーマでみられるメチローム変異とほぼ同様の変異を起こすことが分かった。（詳細は省くが）G-CIMP 陽性の proneural glioblastoma に特徴的な変化を起こし、予後良好群の GBM が発生することが示唆された。今後の新 WHO 分類でグリオーマに対して検査が要求されるもう一つの項目である。（たとえば *Nature*, 2012 Feb 15;483(7390):479-83.）

・ *MGMT* promoter methylation: *MGMT* (O6 methylguanine methyltransferase) 遺伝子の、プロモータメチル化。これがあると、*MGMT* の活性が低下し、アルキル化剤によって引き起こされた DNA アルキル化の除去修復ができなくなる。原則正常細胞では活性あり。GBM でこれが認められれば、テモダール(を含めたアルキル化剤)が効果的。予後良好因子。G-CIMP の一環とも考えられるが詳細は省く。（Hegi ME ら、*N Engl J Med*. 352(10):997-1003）

①PCV と PAV の実際

PCV regimenの例: 6サイクル、8週おきの施行。Procarbazine (60 mg per square meter of body-surface area orally per day on days 8 through 21 of each cycle), CCNU (at a dose of 110 mg per square meter orally on day 1 of each cycle), and vincristine (at a dose of 1.4 mg per square meter [maximum dose, 2.0 mg] administered intravenously on days 8 and 29 of each cycle).

当科における院内レジメン登録済みのPAV regimen：サイクルの縛りは無いが、まずは4サイクル、8-12週おき（6週おきに可とする記載も見受けられる）を目安に施行。Procarbazine/商品名プロカルバジン (75 mg/m²/day day 8- 21), ACNU/商品名ニドラン、臨時採用薬で院長許可申請、薬事委員会申請が必要→常時採用にむけて調整予定 (70 mg/m² i.v. day 1), vincristine/商品名オンコピン (1.4 mg/m² [maximum dose, 2.0 mg] i.v. days 8 and 29). レジメン入力方法の詳細がわからないときは、氏福あるいは腫瘍班のDr. に問い合わせ。

②AO に対する PCV 療法の凋落 (?) と、復権 (?)。

Adjuvant Procarbazine, Lomustine, and Vincristine Chemotherapy in Newly Diagnosed Anaplastic Oligodendroglioma: Long-Term Follow-Up of EORTC Brain Tumor Group Study 26951

JCO.2012.43.2674

目的：AOに対するRTにPCVを上乗せしたphase III trial。一旦はPFS改善、OS不変の結論を報告したが、長期フォローアップ後の成績追加報告が以下のように報告された。

P: 成人新規AO患者。**E:** 59.4 Gy radiationの後にPCV 6クール **C:** 59.4 Gy radiation alone **O:** overall survival(OS), progression free survival(PFS). 1p/19q LOHのインパクトも検討。後方視的にMGMTメチル化、IDHも検討を追加。

主な結果：368例が登録。フォロー期間中央値140カ月。RT/PCV armのmedian OS(mOS)は有意に長かった(42.3 v 30.6カ月、HR 0.75; 95% CI, 0.60 to 0.95)。80例の1p/19q codeletionありの群でOSは延長し、PCV療法追加の効果がより強く認められた(RT/PCV armのOS未到達 vs. RT arm 112カ月; HR, 0.56; 95% CI, 0.31 to 1.03)。IDH mutationalも予後予測因子として有意な差を認めた。

結論：AO患者に対して、59.4 GyのRTに6サイクルのPCVを追加するとmOS、median PFS (mPFS)は延長した。1p/19q-codeletedの患者ではよりPCVの恩恵を受けやすいことが分かった。

Phase III Trial of Chemoradiotherapy for Anaplastic Oligodendroglioma: Long-Term Results of RTOG 9402

JCO.2012.43.2229

目的：AO, anaplastic oligoastrocytoma (AOA)はchemosensitive。特に1p/19q codeletionのとき。PCVの効果を検証。

P: 成人新規AO, AOA患者。 **E:** 59.4 Gy radiationの後にPCV 6クール **C:** 59.4 Gy radiation alone **O:** OS, PFS. 1p/19q LOHのインパクトも検討。後方視的にMGMTメチル化、IDHも検討を追加。

主な結果：291例が登録。PCV plus RT : RT = 148:143。mOSに差なし(4.6年: vs. 4.7年; HR 0.79; 95% CI, 0.60 to 1.04; $P = 0.1$)。Codeleted tumorsの患者では、非codeleted tumorsの患者より予後が良かった (PCV+RT 14.7年 vs. 2.6年, HR 0.36, 95% CI, 0.23 to 0.57, $P = .001$; RT: 7.3年 vs. 2.7年, HR 0.40, 95% CI, 0.27 to 0.60, $P = .001$)。また、mOSもPCV追加群が有意に良好であった(14.7 vs. 7.3年; HR 0.59; 95% CI, 0.37 to 0.95; $P = .03$)。非codeleted tumorsの患者ではmOSに差が出なかった(2.6 vs. 2.7年 years; HR 0.85; 95% CI, 0.58 to 1.23; $P = .39$)。コックスモデル

ルではcode1の患者でPCV plus RTが有意に予後良好因子であった(HR_ 0.67; 95% CI, 0.50 to 0.91; P_ .01).

結論：1p/19q codeleted AO/AOAの患者において、PCV plus RTは有効な治療法である。ただし、研究開始時には想定していなかった長期フォローの追加解析の結果である点に留意が必要である。

<氏福私見>

2008年ごろに結果が公表されたEORTC 26951, RTOG 9402の初期報告は、prespecifiedの結果はOS中央値は伸びない、PFS中央値は伸びた、というものである。2012年に報告された長期成績のフォローアップは事前に計画されておらず、本来であれば参考所見にすぎず、厳しく言えばルール違反のstudyである(おそらくEBMに詳しいDr.からは袋叩きにされる論文とおもわれる)。しかし、oligo系の腫瘍は予後良好であるから、本来であれば長期予後を見据えて長期の研究期間を組むべきだったり、もともと希少な疾患群であるから、再度studyを組むには膨大な時間と費用がかかったりする。その意味で、脳腫瘍診療を担当する医師にとって無視はできないresultでもあった。もう一つ注目すべき点は、治療後4-5年目まで二つの対象群のOS, PFSのカーブがほとんど同じ挙動を示すのに、その後の予後が化学療法群で有意に良くなっていくという特徴的なパターンを示すことであった/これは後述の論文と、全く同じ挙動である。IDH1/2 mutationの知見が追加されたのも大きな変化である。

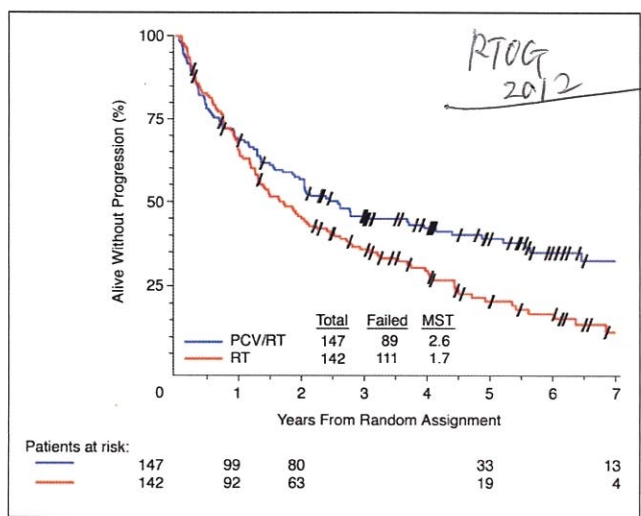


Fig 2. Kaplan-Meier estimates of progression-free survival by treatment group. The hazard ratio for survival of patients treated with procarbazine, lomustine, and vincristine (PCV) plus radiotherapy (RT) compared with RT alone was 0.69 (95% CI, 0.52 to 0.91; P = .004). MST, median survival time.

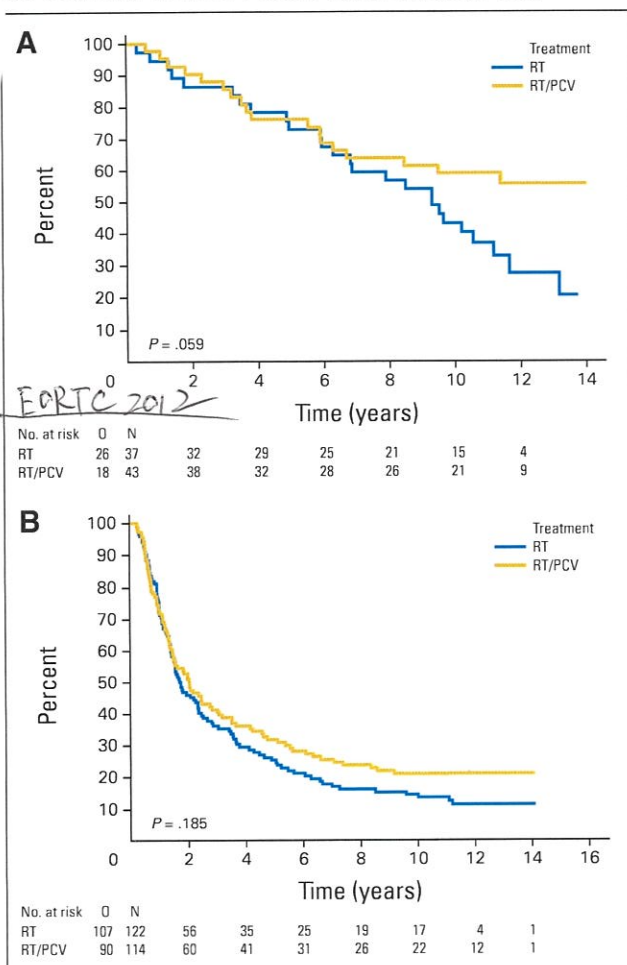


Fig 3. Overall survival in both treatment arms for (A) the patients with 1p/19q-codeleted tumors (n = 80) and (B) the patients with non-1p/19q-codeleted tumors (n = 236). N, total number of events; O, observed events; PCV, procarbazine, lomustine, and vincristine; RT, radiotherapy.

③WHO grade 2 の low grade glioma に対する放射線化学療法

Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma.

N Engl J Med. 2016 Apr 7;374(14):1344-55. PMID:27050206

目的: grade 2 glioma に対する radiation + PCV vs. radiation alone の長期成績

研究デザイン: phase III, ITT 解析 NCT00003375.

P: O, oligoastrocytoma (OA), diffuse astrocytoma (DA)の患者。40 歳以下は subtotal resection 以下の切除率に留まった患者。40 歳以上は全ての術後患者を対象。E: 56Gy radiation の後に PCV 6クール C: 56Gy radiation alone O: OS, PFS

主な結果: 1998 年から 4 年間で 251 例が登録。フォローアップ中央値 11.9 年。55%の患者が死亡。化学療法併用群が mOS が長かった (13.3 vs. 7.8 年、死亡の HR 0.59; P=0.003)。mPFS も同様 (10.4 年 vs. 4.0 年)。10 年 PFS は 51% vs. 21%。10 年 OS は 60% vs. 40%。放射線治療+化学療法、oligodendroglioma の病理所見が OS, PFS ともに対する予後良好因子。

結論: grade 2 glioma の上記コホートにおいて、PCV + radiation 群の OS, PFS が radiation 単独群のそれを上回った。

その他:

1) RT alone 群は RT を 98%が完遂。RT+PCV 群で RT を 93%が完遂、PCV を 58%が完遂。
Procarbazine の施行のメジアンは 3 サイクル、CCNU, VCR は 4 サイクル。

2) 113 例で IDH1 R132H mutation を免疫染色で検討 (両群ともに全体の 45%)。O の 78%、OA の 54%、DA の 48%で検出。

3) 1p19q codeletion は 69 例で検討したが、症例が少なすぎて詳細な分析には回らなかった。

4) PFS の予後良好因子は放射線治療+化学療法、oligodendroglioma の病理所見、IDH1 R132H mutation が独立した予後予測因子。

5) OS の予後良好因子は放射線治療+化学療法、oligodendroglioma の病理所見、40 歳以下。IDH1 R132H mutation は統計学的有意差に至らず。

6) 毒性は放射線治療群でほとんどなし。化学療法併用で grade 1 15%, grade 2 6%, grade 3, 4 が1例ずつで1%以下。grade 5 なし。MMSE は、治療後5年間、治療前より治療後で高い状況が両群で維持された/5年以降のデータなし。

Discussionの抄訳：RT+PCVの優位性が示された。治療効果は*IDH1* R132H mutationのあるOあるいはOAの患者で特に大きかった。生存曲線が最初のうちは別れず、晩期で差が付いてくる影響が認められた/これはgrade 3 AO, AOAについての先行研究であるEORTC 26951やRTOG 9402にも見られる傾向。1p19q codelも先行研究で予後良好因子であり、*IDH1* R132H mutationと強い相関あり。また*IDH1* R132H mutationとゲノムワイドのメチル化が強く相関するため、*MGMT*メチル化と強く相関している可能性があり、したがってPCV療法に含まれるアルキル化剤に対して強い感受性を示した可能性あり。

<氏福私見>

放射線化学療法が放射線単独を上回るという報告である。化学療法単独効果の役割については分からないが、非常に大きなインパクトのある報告。細かく言えば、(anaplastic) oligodendroglioma についてはOS, PFSのカーブの挙動が、数年間重なって、長期になると成績が開いてくる、という、EORTC 26951やRTOG 9402の長期予後の報告とほぼ同様の挙動を示しており、先行研究の妥当性も示唆されている。

放射線+PAVによる副作用を乗り切れれば、長期予後が期待できると思われるし、本報告で、放射線治療の優越性がゆるぎないものになりつつあることが、重要な知見ではないだろうか。

Diffuse astrocytomaでもmarginalながら同様の傾向を認めたは若干驚き。

また、PFS中央値はそれぞれ10.4年、4.0年であった。つまり、いずれの群であっても、初回放射線治療から5年を再発無しで経過できる患者が半数以上/半数弱はいる計算になる。一般に、50Gy程度の標準的な放射線治療は、5年経過すれば再度施行できるとされているため、初回放射線治療を忌避、回避する（再発した時のために取っておく）根拠は薄くなりつつあるのではないか。

放射線の最も懸念すべき副作用であるradiation necrosisも、アバスチンという武器が出てきたことで、回避しやすくなっている（実際の使用時には、再発の病名が必要で、保険診療的にも使用の妥当性はある。）

ただし、化学療法としての毒性は強い。死亡例はなかったものの、サイクルの中央値は3-4サイクルであり、途中中断例も多いとのこと。そのうえで、この結果であり、とりあえず4サイクルを目指すというのはおおむね妥当と思われる。

提案事項：

以上の知見をもって、grade 2 glioma、特に oligodendroglioma および oligoastrocytoma の Pt に対して、禁忌事項が無い限り PCV 療法を 4-6 サイクルを目標に行い、radiation が low risk の患者では放射線治療を初回から使うことを提案したく、本 review をまとめてみた。皆様のご意見を賜りたい。

