

***O*⁶-methylguanine-DNA methyltransferase expression strongly correlates with outcome in childhood malignant gliomas: results from the CCG-945 Cohort**

Pollack IF, Hamilton RL, Sobol RW, Burnham J, Yates AJ, Holmes EJ, Zhou T, Finlay JL

J Clin Oncol 24 : 3431-3437, 2006

成人悪性神経膠腫において *O*⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) の発現がアルキル化剤を主体とした治療効果と反映すると報告されているが、小児悪性脳腫瘍にも同様な傾向が存在するかどうかを、Childre's Cancer Group (CCG)-945 臨床試験例を用いて検証した。

CCG-945 では、3 歳以上の小児神経膠芽腫・退形成性星細胞腫・他の悪性神経膠腫の 231 例に、外科的摘出、放射線治療、後述する 2 種類の化学療法を行った。化学療法は、①lomustine/ vincristine/ predonisolone, ②eight-drug-in 1-day : lomustine/ vincristine/ hydroxyurea/ procarbazine/ cisplatin/ cytarabine/ dacarbazine/ methylpredonisolone, の 2 種を用いた。化学療法のプロトコールの差は予後に影響がなく、

全体として 5 年生存率は 38% であった。MGMT 発現度は免疫染色確認し、5 ~ 10 倍拡大視野での陽性細胞率で発現程度を分類した。

109 例の標本について MGMT 免疫染色を行い、MGMT の発現がなし~わずかが 97 例、12 例で過剰発現 (25% 以上の陽性率) を示した。MGMT 過剰発現 (-) では 5 年生存率が 42.1%, (+) では 8.3% であった。年齢、性別、腫瘍発生部位、残存腫瘍量などの臨床予後因子と MGMT 発現度との相関はなかった。MGMT 発現は 2 種の化学療法において予後と相関し、regimen 1 では 5 年生存率は過剰発現 (-) で 42.9%, (+) で 0% であり、regimen 2 では各々 41.9%, 14.5% であった。

MGMT 過剰発現は小児悪性神経膠腫においても、アルキル化剤を基盤にした化学療法の予後とは逆相関を示し、他の一般的な臨床予後相関因子とは独立していた。

【コメント】成人悪性神経膠腫と同様小児例においても、MGMT 発現とアルキル化剤の有効性の相関が示されている。ただし、あくまでも retrospective study の結果であり、MGMT の過剰発現の頻度が少ないことも合わせて、違うコホートでの検証や前向きな臨床試験が必要となるであろう。

Loss of heterozygosity 1p36 and 19q13 is a prognostic factor for overall survival in patients with diffuse WHO grade 2 gliomas treated without chemotherapy

Mariani L, Deiana G, Vassella E, Fathi AR, Murtin C, Arnold M, Vajtai I, Weis J, Siegenthaler P, Schbesberger M, Reinert MM

J Clin Oncol 24 : 4758-4763, 2006

WHO grade 2 に分類される大脳半球のびまん性浸潤型の低悪性度神経膠腫は星細胞腫、乏突起膠腫、両者混合型を含み、多様な組織型と多様な予後を呈する。全体としての生存期間中央値は約 6 年であり満足できるものではないが、診断時に悪性転化や早期の再発を予測できる明らかな因子は不明である。染色体 1p, 19q の Loss of Heterozygosity (LOH) は、乏突起膠腫の大部分と星細胞腫の一部に認められ化学療法の有効性と progression-free survival (PFS) との相関が報告されてきたが、overall survival (OS) との関係は現時点では不明である。この文献では、化学療法をま

ったくせずに治療した grade 2 神経膠腫の予後と 1p, 19q の LOH の関係を検討した。

生検あるいは摘出を行った grade 2 神経膠腫 (星細胞腫 56 例、乏突起膠腫 6 例、混合型 14 例) のうち、47 例に放射線治療を行った。照射時期は再発時が 32 例、15 例は初期治療として術後早期である。79 例の平均生存期間は 6 年 8 カ月で、39 例は経過中に死亡した。病理・画像で評価できた 62 例のうち、31 例が悪性転化を来した。LOH 1p36, 19q13 は 67 例、66 例で各々確認した。LOH の有無の群間での手術摘出度の差はなく、照射はむしろ LOH 1p のない群で多くされている傾向があった (30% vs 60%)。結果として、LOH 両欠失の存在は OS, PFS, 悪性化なしの生存と極めて有意な相関を示し、化学療法や放射線治療がなされなかった場合においても良好な臨床経過を予想する因子としての有効性が示唆された。

【コメント】化学療法や放射線治療の効果を予想する因子として 1p/19q LOH は認識されていたが、術後治療なしで経過をみられることもある grade 2 の神経膠腫の自然経過を予想する因子としても LOH は有用であろう。

(高橋 潤 京都大学医学部脳神経外科)