

Antiangiogenic therapies for high-grade glioma

Norden AD, Drappatz J, Wen PY

Nat Rev Neurol 5 : 610-620, 2009

腫瘍血管新生が起こる悪性神経膠腫は抗血管新生療法の格好の標的である。このレビューにおいて筆者らは、血管内皮細胞増殖因子（VEGF：vascular endothelial growth factor）およびその受容体に焦点を当て、悪性神経膠腫の血管新生をターゲットとした理論的根拠と、近年施行されている臨床試験のエビデンスについて述べている。ヒト VEGF に対するモノクローナル抗体であるベバシズマブは、再発多形膠芽腫（GBM：glioblastoma multiforme）の治療薬として米国食品医薬品局（FDA：food and drug administration）より認可されており、progression-free survival（PFS）の延長、腫瘍周辺領域の浮腫のコントロールについての報告があるが、overall survival（OS）に対す

る効果については未だ明らかではない。他の VEGF、VEGF 受容体、その他の血管新生刺激経路に対する阻害薬は検討段階であり、抗血管新生薬についての有害事象や治療抵抗性については現在報告されつつある。治療抵抗性のメカニズムについては、FGFR や c-Met のような VEGF と異なる血管新生因子の活性化や腫瘍浸潤性の増加などが原因として考えられるが、現段階では抗血管新生薬治療後の腫瘍進行に対する効果的なサルベージ療法はない。放射線療法、化学療法、他の分子標的療法、さらには抗浸潤療法などを組み合わせることで、より効果的な治療法の開発を目指して臨床試験が行われている。悪性神経膠腫に対する抗血管新生薬の治療評価については、Neuro-Oncology Working Group における T2-FLAIR に基づいた治療効果判定（international response assessment）が用いられている。

【コメント】本論文は悪性神経膠腫に対する抗血管新生治療の現状と課題について述べているが、現在日本では、セカンドライン、サードラインの治療として、ベバシズマブの再発膠芽腫を対象としたフェーズ 2 試験が開始されており、本邦における有効性、安全性は今後確認が行われる。

Patterns of relapse and prognosis after bevacizumab failure in recurrent glioblastoma

Iwamoto FM, Abrey LE, Beal K, Gutin PH, Rosenblum MK, Reuter VE, DeAngelis LM, Lassman AB

Neurology 73 : 1200-1206, 2009

現在、GBM 患者を対象とし、テモゾロミドおよび放射線療法に VEGF に対するモノクローナル抗体であるベバシズマブを併用する第 3 相施設共同試験の患者登録が開始されているが、ベバシズマブ不応性症例に対する再発のパターン、予後、他の化学療法との併用については依然検討されていない。筆者らは、Memorial Sloan-Kettering Cancer Center における、progression disease（PD）となりベバシズマブを中止した 37 例（男性 26 例、女性 11 例、年齢中央値 54 歳）について検討した。PD 後トポイソメラーゼ阻害剤作用をもつ化学療法剤イリノテカンを使用した症例は 16 例（43%）、放射線再照射を行った症例は 14 例（38%）であった。また、PD 後の OS の中央値は 4.5

カ月であり、死亡例は 34 例（92%）であった。ベバシズマブ中止時、原発巣の造影病変が増大したのは 17 例（46%）、他の部位に造影病変が出現したのは 6 例（16%）で、増強効果のない病変が出現したのが 13 例（35%）であった。OS が短期間であった原因として KPS（karnofsky performance status）が低値であること、増強効果のない病変が出現したことが挙げられた。サルベージ療法が 19 例（51%）に施行されたが PFS の中央値は 2 カ月であり、OS の中央値は 5.2 カ月であった。6 カ月 PFS の割合は 0% であった。ベバシズマブを使用した場合、造影 MRI での評価は難しく、増強効果のない病変の progression の予後への影響、ベバシズマブ不応性症例に対する腫瘍制御の難しさについて筆者らは強調している。

【コメント】前掲論文にも述べられているように、再発後の腫瘍浸潤について検討は現在 Neuro-Oncology Working Group の international response assessment に基づいた治療効果判定が用いられている。この判定では造影 MRI だけでは不十分であり、FLAIR による評価が重要となる。さらに、増強効果のない進行病変への治療が抗血管新生治療の今後の課題となる。

（黒住和彦 岡山大学医学部脳神経外科）