

Cilengitide combined with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CENTRIC EORTC 26071-22072 study): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial

Stupp R, Hegi ME, Gorlia T, Erridge SC, Perry J, Hong YK, Aldape KD, Lhermitte B, Pietsch T, Grujicic D, Steinbach JP, Wick W, Tarnawski R, Nam DH, Hau P, Weyerbrock A, Taphoorn MJ, Shen CC, Rao N, Thurzo L, Herrlinger U, Gupta T, Kortmann RD, Adamska K, McBain C, Brandes AA, Tonn JC, Schnell O, Wiegel T, Kim CY, Nabors LB, Reardon DA, van den Bent MJ, Hicking C, Markivsky A, Picard M, Weller M ; European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ; Canadian Brain Tumor Consortium ;
CENTRIC study team

Lancet Oncol 15 : 1100-1108, 2014

インテグリンは腫瘍の増殖，血管新生，浸潤に関する重

要な細胞接着分子である。Cilengitide はインテグリン $\alpha v\beta 3$ および $\alpha v\beta 5$ の阻害薬であり，第Ⅱ相試験によりその安全性と効果が既に示されていた。本文献では，新規膠芽腫 O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) promoter メチル化症例に対する TMZ 併用化学放射線治療への cilengitide の追加についての，多施設第Ⅲ相ランダム化比較試験 (CENTRIC EORTC 26071-22072. NCT00689221) の結果を述べている。Primary endpoint を overall survival (OS) とし，TMZ 併用化学放射線治療群 (コントロール群，273 症例) と TMZ 併用化学放射線治療 + Cilengitide (2,000 mg 静注，週 2 回) (Cilengitide 群，272 症例) を比較した。OS の中央値は，両治療群とも 26.3 カ月で (ハザード比 [HR] = 1.02 [95%CI : 0.81-1.29]， $p=0.86$) あった。Progression free survival (PFS) の中央値は，治療群で PFS 13.5 カ月，control 群では 10.7 カ月 (HR = 0.93 [95%CI : 0.76-1.14]， $p=0.48$) であった。Cilengitide 追加療法の安全性を示すことはできたが，OS と PFS の改善，すなわち cilengitide の有効性を示すデータは得られなかった。

【コメント】 今回の CENTRIC 試験により，膠芽腫に対する cilengitide の安全性を示すことはできたが，効果を示すには至らなかった。ただし，インテグリンは依然として腫瘍の増殖，血管新生，浸潤に関する重要な治療標的であるため，効果的な薬剤の開発，および治療効果に関するバイオマーカーの探索が引き続き必須である。

Patterns of progression in pediatric patients with high-grade glioma or diffuse intrinsic pontine glioma treated with bevacizumab-based therapy at diagnosis

Salloum R, DeWire M, Lane A, Goldman S, Hummel T, Chow L, Miles L, Sutton M, Stevenson C, Fouladi M, Leach J

J Neurooncol 121 : 591-598, 2015

小児高悪性度グリオーマ (HGG) やびまん性内性橋グリオーマ (DIPG) は，集学的治療を行っても予後の悪い腫瘍である。現在，抗血管新生治療薬である抗 vascular endothelial growth factor (VEGF) モノクローナル抗体 bevacizumab (BVZ) が成人悪性神経膠腫の治療薬として適応が認可されているが，その投与後の再発時進行形態について議論がなされている。また，小児 HGG や DIPG における BVZ 治療後の進行形態に関するデータも少ない。本研究

では，20 例の小児患者 (DIPG 14 例，HGG 6 例) を対象として後方視的検討を行った。BVZ を投与していない小児 19 症例をコントロールとし，初回 progression disease (PD) 時と最終評価した PD 時の MRI を比べた。PD 形態としては，局所性，びまん性，および遠隔性に分けて評価した。小児患者 20 例の年齢中央値は 7 歳で，初回 PD までの期間の中央値は DIPG が 8.8 カ月，HGG が 11 カ月であった。PD 例が 14 例あり，局所性 PD は 8 例 (57.1%)，局所性かつびまん性または遠隔性 PD は 6 例 (42.9%) であった。コントロールでは 15 例中 11 例 (73.3%) が局所性 PD であり，局所性かつびまん性または遠隔性 PD が 4 例 (26.7%) であった。以上の結果より，小児新規 HGG と DIPG に対する BVZ 療法による進展形態は遠隔性またはびまん性 PD となる可能性があることが示唆された。

【コメント】 AVAglio 試験では，画像上での進展形式はプラセボ群とは同じであるとの結果が出ているが，他の報告では浸潤性の進展形式を認めたとの報告もある。今後は新規 HGG に対し BVZ を使用している Children's Oncology Group HGG study (ACNS0822) のような大規模臨床試験からの検討がまたれる。

(黒住和彦 岡山大学脳神経外科)