

A phase II trial of bevacizumab and everolimus as treatment for patients with refractory, progressive intracranial meningioma

Shih KC, Chowdhary S, Rosenblatt P, Weir AB 3rd, Shepard GC, Williams JT, Shastry M, Burris HA 3rd, Hainsworth JD

J Neurooncol 129 : 281-288, 2016

腫瘍摘出術および放射線療法後に再発した meningioma に対する治療は非常に困難であるが、本論文では、これらの患者に対して bevacizumab (VEGF 阻害薬) と everolimus (mTOR 阻害薬) を併用した化学療法の効果について検討している。High grade meningioma では微小血管の増生が認められ、VEGF の発現が高いことも報告されている。同様に mTOR-AKT 経路が活性化しており、mTOR 阻害薬が効果的な可能性が考えられる。

対象は 17 名の摘出術、放射線療法後に再発した grade I, II, III の meningioma の患者で、bevacizumab (10 mg/kg) を隔週点滴投与と everolimus (10 mg) の経口投与を連日行った。28 日間を 1 cycle として 1~37 cycles (中央値 8 cycles) の投与を行った結果、15 名 (88%) が stable disease (SD) であり、そのうち 6 名は 12 カ月以上にわたって SD を維持した。median progression free survival (mPFS) は 22 カ月であり、grade II, III の患者でより効果がみられた (grade I では 17.5 カ月)。4 名の患者が有害事象 (タンパク尿、大腸炎、血小板減少症) により投与を中止したが、grade 4 の有害事象はみられず、薬剤投与に関連した死亡もなかった。これらの結果は過去の小規模な bevacizumab 単独投与の retrospective な結果と比較しても遜色なく、腫瘍の縮小効果こそ認められなかったが、長期間進行を抑える可能性が示唆された。

Malignant meningioma の再発時には、再手術、追加放射線療法以外に有効な方法はなく、治療に難渋する症例が多い。現在、これらの症例に対して新たな化学療法が試されているが、本邦においても有効な薬剤の開発、prospective な trial が期待される。

Phase II multicenter study of gene-mediated cytotoxic immunotherapy as adjuvant to surgical resection for newly diagnosed malignant glioma

Wheeler LA, Manzanera AG, Bell SD, Cavaliere R, McGregor JM, Grecula JC, Newton HB, Lo SS, Badie B, Portnow J, Teh BS, Trask TW, Baskin DS, New PZ, Aguilar LK, Aguilar-Cordova E, Chiocca EA

Neuro Oncol 18 : 1137-1145, 2016

本研究では新たに診断された悪性神経膠腫に対する standard of care (SOC) treatment (腫瘍摘出、放射線療法、テモゾロミド) に aglatimagene besadenovector (AdV-tk) と valacyclovir 投与 (gene-mediated cytotoxic immunotherapy [GMCI]) を追加した効果を検討している。本治療法は、手術時に AdV-tk を摘出腔に投与し、その後経口にて valacyclovir を投与するものであり、チミジンキナーゼが valacyclovir

を細胞毒性のある物質に変化させ細胞死に導く。さらに tumor associated antigens (TAAs) が分泌され、antigen presenting cells (APCs) に取り込まれ、APCs が T 細胞を活性化してさらに腫瘍細胞を apoptosis に導くといった効果が期待できる。2006~2010 年にかけて 4 施設において 48 名の患者に GMCI を施行した。対照群 (SOC 群) では median overall survival (mOS) が 13.5 カ月だったのに対して GMCI 群では 17.1 カ月と有意に延長を認めた ($p=0.0417$)。SOC 群の 1, 2, 3 年生存率は 57%, 22%, 8% だったのに対して GMCI 群は 67%, 35%, 19% であった ($p=0.0492$)。亜全摘以上を行えた症例を対象に mOS を比較すると、GMCI 群では 25.0 カ月、SOC 群で 16.9 カ月と全症例での結果と比較してより大きな GMCI の効果が認められた。GMCI 群 48 名中 43 名は、1 年以上にわたり KPS70 以上を維持できていた。有害事象としては、用量制限毒性はみられず、5% 以上に軽度の発熱、疲労、頭痛がみられた。Grade 4 以上の有害事象として、不全麻痺、構音障害が 1 名でみられたが、最終的には改善している。これらのデータから GMCI は安全に行える免疫療法であり、患者の生存転帰の改善に貢献することが期待される。

(壽美田一貴・東京医科歯科大学脳神経機能外科)